

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

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

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

A.A. Baranov — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow, 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. Bekhtereva (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. Gertsen (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. 12.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».

196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, д. 69.

Тел.: +7(812) 646-33-77.

Заказ 1-3497-IV. Подписано в печать 01.03.2021.

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

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

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

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

А.В. Микляева — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю.В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — проф., Университет Говарда (США).

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

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

Ф.П. Романюк — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

А.С. Симакходский — 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. Bekhtereva (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. Mikiritchian — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- В.А. Гостимский, В.С. Василенко, Е.А. Курникова,
С.В. Шендеров, О.П. Гурина*
- Цитокиновый статус у мужчин среднего возраста с острым коронарным синдромом после стентирования коронарных артерий 5

- В.Н. Буряк, Т.И. Антонова, М.В. Дудко,
И.В. Малышева, К.К. Шепеленко*
- Исходный вегетативный тонус при легком течении атопической бронхиальной астмы у детей 13

- В.О. Еркудов, А.П. Пуговкин, А.Я. Волков,
О.И. Мусаева, Д.Я. Волков, С.С. Rogozin,
М.В. Чистякова, А.В. Кочубеев, М.А. Пахомова,
Т.В. Брус, М.М. Забезжинский*
- Сопоставительный анализ взаимоотношений длины тела и размеров внутренних органов у подростков 19

- И.А. Егорова, А.Д. Бучнов, Е.Р. Зинкевич*
- Эффективность остеопатического лечения детей в возрасте от 2,5 до 4,5 лет с дизартрией 29

- А.В. Будалова, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко*
- Морфофункциональные особенности тромбоцитов у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела 35

- В.С. Василенко, Н.Д. Мамиев, Ю.Б. Семенова,
Е.Б. Карповская*
- Использование криотерапии для повышения стрессоустойчивости спортсменов в групповых видах гимнастики 43

◆ ОБЗОРЫ

- И.А. Горланов, Л.М. Леина, Ю.Л. Скородок,
И.Р. Мильявская*
- Поражение кожи при эндокринных заболеваниях у детей 53

- С.Е. Большакова, И.М. Мадаева, О.Н. Бердина,
О.В. Бугун, Л.В. Рычкова*
- Синдром обструктивного апноэ сна у детей: предпосылки формирования и возможности ультразвуковой диагностики структурно-функциональных изменений в сосудистой системе 65

◆ ORIGINAL STUDIES

- V.A. Gostimskiy, V.S. Vasilenko, E.A. Kurnikova,
S.V. Shenderov, O.P. Gurina*
- Cytokine status in middle-aged men with acute coronary syndrome after coronary artery stenting..... 5

- V.N. Buryak, T.I. Antonova, M.V. Dudko,
I.V. Malysheva, K.K. Shepelenko*
- Initial vegetative tone in mild atopic asthma in children 13

- V.O. Yerkudov, A.P. Pugovkin, A.J. Volkov,
O.I. Musaeva, D.J. Volkov, S.S. Rogozin,
M.V. Chistjakova, A.V. Kochubeev, M.A. Pakhomova,
T.V. Brus, M.M. Zabezhinsky*
- A comparative analysis of the relationship between stature and ultrasound dimensions of internal organs in adolescents 19

- I.A. Egorova, A.D. Buchnov, E.R. Zinkevich*
- The effectiveness of osteopathic treatment 2.5–4.5 year-old children with dysarthria 29

- A.V. Budalova, N.V. Kharlamova, G.N. Kuzmenko*
- Morphofunctional features of platelets in premature newborns with very low and extremely low body weight..... 35

- V.S. Vasilenko, N.D. Mamiev, Yu.B. Semenova,
E.B. Karpovskaya*
- The use of whole-body cryotherapy for increasing the stress resistance of female athletes in group types of gymnastics 43

◆ REVIEWS

- I.A. Gorlanov, L.M. Leina, Yu.L. Skorodok,
I.R. Milyavskaya*
- Cutaneous manifestations of endocrine diseases in children 53

- S.E. Bolshakova, I.M. Madaeva, O.N. Berdina,
O.V. Bugun, L.V. Rychkova*
- Obstructive sleep apnea syndrome in children: prerequisites for formation and possibilities of ultrasound diagnostics of structural and functional changes in the vascular system 65

◆ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

В.Н. Горбунова

Наследственные болезни обмена.

Лизосомные болезни накопления 73

◆ CONGENITAL METABOLIC DISEASES

V.N. Gorbunova

Congenital metabolic diseases.

Lysosomal Storage Diseases 73

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*М.В. Азаров, Д.Д. Купатадзе, В.В. Набоков,
Ю.Ю. Махин, Л.М. Колбая, И.В. Дюг*

Дисплазия магистральных вен крайне тяжелой степени

у ребенка 85

◆ CLINICAL OBSERVATION

*M.V. Azarov, D.D. Kupatadze, V.V. Nabokov,
Yu.Yu. Makhin, L.M. Kolbaia, I.V. Dyug*

A clinical case of extremely severe major venes displasia

in a child 85

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 90

◆ INFORMATION

Rules for authors 90



ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

© В.А. Гостимский¹, В.С. Василенко¹, Е.А. Курникова², С.В. Шендеров², О.П. Гурина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Гостимский В.А., Василенко В.С., Курникова Е.А., Шендеров С.В., Гурина О.П. Цитокиновый статус у мужчин среднего возраста с острым коронарным синдромом после стентирования коронарных артерий // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1225-12>

Поступила: 05.02.2021

Одобрена: 22.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

Актуальность. Воспалительные цитокины и факторы роста участвуют в различных механизмах развития ишемической болезни сердца. Клинические исследования показали корреляцию повышения уровня провоспалительных цитокинов с тяжестью ишемической болезни сердца, при этом данные о роли провоспалительного интерлейкина IL-8 и противовоспалительного интерлейкина IL-4 противоречивы.

Цель исследования — оценить уровни провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF-α) и противовоспалительного интерлейкина (IL-4) у пациентов, страдающих различными формами ишемической болезни сердца, которым было выполнено стентирование коронарных артерий.

Материалы и методы. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определены уровни цитокинов у 30 пациентов с острым коронарным синдромом, которым было выполнено первичное стентирование коронарных артерий, и у 24 — с хроническим коронарным синдромом, ранее перенесших инфаркт миокарда со стентированием инфаркт-связанной артерии, которые поступили в клинику для этапного стентирования коронарных артерий.

Результаты. Уровень IL-4 у больных хроническим коронарным синдромом находился в пределах референсных значений, в то время как у пациентов с острым коронарным синдромом отмечалось его повышение — $3,70 \pm 0,24$ и $240,85 \pm 49,25$ пг/мл, при $p \leq 0,001$. Уровень IL-8 у пациентов с хроническим коронарным синдромом также находился в пределах референсных значений, тогда как в группе с острым коронарным синдромом отмечалось его повышение — $7,34 \pm 1,29$ и $110,33 \pm 27,67$ пг/мл, при $p \leq 0,001$.

Заключение. Вероятнее всего повышение уровня IL-4 имеет компенсаторный характер и, наряду с незначительным повышением TNF-α, может рассматриваться как положительный фактор, стабилизирующий течение заболевания. Может существовать определенная зависимость между повышением уровня интерлейкинов у пациентов с острым коронарным синдромом от степени стенозирования коронарных артерий (90–95 %) и нарушения сократимости миокарда.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; хронический коронарный синдром; стентирование коронарных артерий; интерлейкин-4; интерлейкин-8; фактор некроза опухоли альфа; инфаркт миокарда.

CYTOKINE STATUS IN MIDDLE-AGED MEN WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER CORONARY ARTERY STENTING

© V.A. Gostimskiy¹, V.S. Vasilenko¹, E.A. Kurnikova², S.V. Shenderov², O.P. Gurina¹

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

² St. Petersburg State Budget Institution Health Care, City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gostimskiy VA, Vasilenko VS, Kurnikova EA, Shenderov SV, Gurina OP. Cytokine status in middle-aged men with acute coronary syndrome after coronary artery stenting. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):5-12. <https://doi.org/10.17816/PED1225-12>

Received: 05.02.2021

Revised: 22.03.2021

Accepted: 23.04.2021

Background. Inflammatory cytokines and growth factors are involved in various mechanisms of coronary artery disease. Clinical studies have shown the correlation between the increase in the level of proinflammatory cytokines and the severity of coronary artery disease, while the data on the role of proinflammatory interleukin IL-8 and anti-inflammatory interleukin IL-4 are contradictory.

The aim of the study is to assess the levels of proinflammatory cytokines (IL-8, TNF- α) and anti-inflammatory interleukin (IL-4) in patients with various forms of coronary artery disease who underwent coronary artery stenting.

Materials and methods. By the method of enzyme-linked immunosorbent assay, the levels of cytokines were determined in 30 patients with acute coronary syndrome who underwent primary stenting of the coronary arteries and in 24 patients with chronic coronary syndrome who had previously had myocardial infarction with stenting of an infarction-associated artery, who were admitted to the clinic for staged stenting of the coronary arteries.

Results. In patients with chronic coronary syndrome the levels of IL-4 do not exceed the reference values, in patients with acute coronary syndrome the levels of IL-4 there was an increase $3,70 \pm 0,24$ and $240,85 \pm 49,25$ pg/ml, $p \leq 0,001$. In patients with chronic coronary syndrome the levels of IL-8 do not exceed the reference values, in patients with acute coronary syndrome the levels of IL-8 there was an increase $7,34 \pm 1,29$ and $110,33 \pm 27,67$ pg/ml, $p \leq 0,001$.

Conclusion. Most likely the increase in the level of IL-4 has a compensatory character and, along with a slight increase in TNF- α , can be considered as a positive factor stabilizing the course of the disease. There may be some relationship between the increase in the level of interleukins in patients with acute coronary syndrome on the degree of stenosis of the coronary arteries (90–95%) and impaired myocardial contractility was established.

Keywords: acute coronary syndrome; chronic coronary syndrome; stenting of coronary arteries; interleukin-4; interleukin-8; tumor necrosis factor alpha; myocardial infarction.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место в смертности и инвалидизации во всех экономически развитых странах [2, 4, 16].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) поражает значительную часть населения в промышленно развитых странах и является причиной более трети смертей среди людей старше 35 лет [14]. По данным Росстата на 22.06.2019, в структуре смертности от болезней системы кровообращения на долю ИБС в 2018 г. пришлось более половины (52,6 %) [24]. В этом же году инфаркт миокарда как причина смерти зафиксирован у 54427 человек (6,5 % в структуре смертности при болезнях системы кровообращения). На фоне широкого внедрения инвазивного лечения пациентов с ИБС смертность от инфаркта миокарда снижается [5], однако в России она превышает аналогичные показатели стран Европы и Северной Америки [4].

Факторы риска ИБС включают ожирение, диабет, артериальную гипертензию, высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), табакокурение, злоупотребление кокаином или амфетамином, семейный анамнез, хроническое заболевание почек, ВИЧ, аутоиммунные расстройства и анемию [11]. Основные этиологические факторы развития ИБС — атеросклероз, хроническое воспалительное поражение с инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов и накоплением внеклеточного матрикса [13, 23].

Острая коронарная патология включает: нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда (острый коронарный синдром — ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST и острый инфаркт миокарда (ОИМ), которые различаются по степени поражения миокарда и уровню сердечных маркеров [5].

Наиболее частой причиной развития острой коронарной патологии становится развитие атеротромбоза, пусковым механизмом которого служит повреждение атеросклеротической бляшки. При этом исходная степень стенозирования венечных артерий может быть различной, в ряде случаев не достигая гемодинамической значимости. Менее частой причиной служит вазоспазм коронарной артерии (вариант стенокардии Принцметала), вызванный эндотелиальной или сосудистой дисфункцией [12].

Многососудистая ишемическая болезнь сердца (MVCAD) определяется при наличии значительного стеноза ($>70\%$) двух или более крупных коронарных артерий (диаметром $\geq 2,5$ мм) [8]. Примерно 40–60 % пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST имеют многососудистую коронарную болезнь [21, 22]. Однако до настоящего времени окончательно не определена стратегия реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Одномоментное стентирование всех гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий или только инфаркт-связанной артерии с последующим стентированием гемодинамически значимых стенозов в рамках одной госпитализации, либо выполнение этапной реваскуляризации продолжает оставаться предметом дискуссий [7, 9]. В одном из последних исследований (метаанализ, включающий 7423 пациента из 10 рандомизированных исследований) подтверждено достоверное снижение частоты MACE (Major adverse cardiovascular events) у пациентов, перенесших полную реваскуляризацию (coronary revascularization, CR), по сравнению с реваскуляризацией артерии, связанной с инфарктом. Значительное снижение было обусловлено в основном низкой частотой повторной реваскуляризации в группе CR и было более выраженным,

когда CR проводили во время инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, а не поэтапно [20].

Воспалительные цитокины и факторы роста участвуют в различных путях развития ИБС, включая STAT (активатор транскрипции), MAPK (митоген-активированная протеинкиназа) и SMAD (семейство транскрипционных факторов) [1, 10, 18]. Клинические исследования показали, что существует прямая корреляция повышения уровня провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-9 и IL-17) с тяжестью ИБС, определяемой при коронарной ангиографии. Данные по уровню противовоспалительного IL-4 у пациентов с ИБС противоречивы [17]. Роль IL-8 как индикатора риска ИБС по данным различных исследований неоднозначна. IL-8 представляет собой хемоаттрактант для лейкоцитов, который также присутствует в атеросклеротической бляшке и может способствовать развитию нестабильности бляшки за счет увеличения экстравазации лейкоцитов и адгезивности эндотелиальных клеток [3, 15]. В то же время в ишемизированных тканях IL-8 ускоряет неоваскуляризацию и способствует ангиогенезу. По данным некоторых авторов, высокие уровни IL-8 не могут считаться маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, при этом они связаны с повышенным риском смерти независимо от основной причины. Основные свойства IL-8, провоспалительные и противоишемические, наблюдаемые в экспериментальных исследованиях, могут частично объяснять дискордантную связь IL-8 с риском сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом [6, 19].

Таким образом, воспалительные биомаркеры, в частности про- и противовоспалительные цитокины, играют важную роль в инициации и развитии ИБС. Их изучение может помочь глубже понять механизм поражения сосудов и предложить наиболее объективные маркеры для прогноза результатов лечения от ИБС.

Цель исследования — оценка уровней провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF- α) и противовоспалительного интерлейкина (IL-4) у пациентов, страдающих различными формами ИБС, которым было выполнено стентирование коронарных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. Протокол исследования был

одобрен Этическими комитетами всех участвующих центров. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

В исследование были включены мужчины — 54 пациента, в возрасте 52–59 лет в группе с острым коронарным синдромом и 45–59 лет в группе с хроническим коронарным синдромом (ХКС).

Критерии исключения — сахарный диабет I и II типа, хроническая болезнь почек, требующая проведения заместительной почечной терапии, текущие воспалительные заболевания, которые могли повлиять на дополнительное изменение цитокинового статуса, вазоспастический и некоронарогенный характер ИБС.

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа — 30 (55,6 %) мужчин, поступавших в клинику с диагнозом «острый коронарный синдром», который впоследствии развился в нестабильную стенокардию, без инфаркта миокарда в анамнезе, с однососудистым поражением коронарного русла, которым выполнялось первичное стентирование коронарных артерий;

2-я группа — 24 (44,4 %) мужчины, поступавшие в клинику с ХКС, имеющие в анамнезе в течение предшествующих 2–6 мес. инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с выполненной реваскуляризацией инфаркт-зависимой артерии стентами с лекарственным покрытием. В данной группе проведено этапное (плановое) стентирование гемодинамически значимых стенозов.

Всем пациентам осуществлено комплексное клиническое обследование. В соответствии с задачами исследования перед выполнением коронароангиографии пациентам проводили определение содержания в крови провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8) и противовоспалительного интерлейкина (IL-4). Использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа с применением реактивов «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-8» и «ИФА-TNF-alpha» фирмы ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) на аппарате «Униплан» фирмы «Пикон». Степень стенозирования коронарных артерий оценивали с помощью стандартной программы Stenosis Analysis, установленной на ангиографе GE Healthcare. Фракцию выброса рассчитывали при двухмерной Эхо-КТ по методу Симпсона.

Полученные данные были обработаны на персональном компьютере с использованием программы для исследования статистических данных IBM SPSS Statistics. Для оценки различий между двумя группами значений показателей, имеющих

нормальное распределение, применяли *t*-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено разделение пациентов обеих групп по степени стенозирования и локализации поражения коронарных артерий. У пациентов 2-й группы с ХКС значительно чаще ($p \leq 0,01$), чем в 1-й группе пациентов с ОКС, отмечали стеноз огибающей артерии. При этом в большинстве случаев (83 %) был диагностирован стеноз 80–90 % коронарной артерии ($p \leq 0,01$). У пациентов 1-й группы с ОКС более чем в половине случаев (60 %) был выявлен стеноз 90–95 % коронарной артерии ($p \leq 0,01$) и в основном отмечалось поражение передней межжелудочковой (40 % всех случаев) и правой коронарной артерии (50 % всех случаев) (табл. 1).

У пациентов с ОКС и однососудистым поражением коронарного русла, которым выполняли первичное стентирование коронарных артерий (1-я группа), степень стеноза была выше, чем у пациентов с ХКС, имеющих в анамнезе в течение предшествующих 2–6 мес. инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с выполненной реваскуляризацией инфаркт-зависимой артерии стентами с лекарственным покрытием (2-я группа) (табл. 1). При этом поражение огибающей артерии у них (1-я группа) отмечалось реже.

Все пациенты 2-й группы с ХКС имели сохраненную фракцию выброса левого желудочка (54–63 %). Пациенты 1-й группы с ОКС имели сохраненную и промежуточную фракцию выброса левого желудочка (48–62 %). Среднегрупповой показатель фракции выброса в 1-й группе пациентов с нестабильной стенокардией оказался статистически значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы со стабильной стенокардией — $50,5 \pm 0,7$ относительно $59 \pm 0,6$ % ($p \leq 0,001$). Нарушение сократимости миокарда установлено у 18 (60 %) пациентов 1-й группы с ОКС и только у 4 (17 %) пациентов 2-й группы с ХКС ($p \leq 0,01$).

По данным анамнеза установлены факторы риска ИБС в группах пациентов с ОКС и ХКС (табл. 2).

Гиперлипидемия и табакокурение статистически значимо чаще регистрировались у пациентов 1-й группы с ОКС ($p \leq 0,05$ – $0,001$). При этом во 2-й группе гипертоническая болезнь 3-й стадии наблюдалась у всех пациентов с ХКС ($p \leq 0,001$). Наличие хронической обструктивной болезни легких и ожирения I–II степени статистически значимо в группах не отличалось, наблюдалась лишь тенденция к их увеличению у пациентов 1-й группы с ОКС (табл. 2).

Более благоприятная ситуация по гиперлипидемии у пациентов 2-й группы, видимо, связана с поддерживающей терапией статинами, входящей

Таблица 1 / Table 1

Степень стеноза коронарных артерий в группах пациентов с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом

The degree of stenosis coronary arteries in different patients groups with acute coronary syndrome and chronic coronary syndrome

Степень стеноза коронарных артерий / The degree of stenosis coronary arteries	Группа / Group	Передняя межжелудочковая артерия / Left anterior descending artery	Огибающая артерия / Left circumflex artery	Правая коронарная артерия / Right coronary artery	Итого / Outcome
70–80 %	1-я группа	3 (10 %)	0	3 (10 %)	6 (20 %)
	2-я группа	0	0	0	0
80–90 %	1-я группа	3 (10 %)	3 (10 %)	0	6 (20 %)
	2-я группа	4 (17 %)	12 * (50 %)	4 (17 %)	20 * (83 %)
90–95 %	1-я группа	6 (20 %)	0	12 (40 %)	18 (60 %)
	2-я группа	0	0	4 (17 %)	4 * (17 %)
Всего / Total	1-я группа	12 (40 %)	3 (10 %)	15 (50 %)	30 (100 %)
	2-я группа	4 (17 %)	12 * (50 %)	8 (33 %)	24 (100 %)

* Различия относительно 1-й группы статистически значимы при $p \leq 0,01$.

* Differences with group 1 are statistically valid at $p \leq 0.01$.

Таблица 2 / Table 2

Факторы риска ишемической болезни сердца в группах пациентов с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом

Risk Factors CAD in different patients groups with acute coronary syndrome and chronic coronary syndrome

Показатели / Indication	1-я группа / Group 1 (n = 30)		2-я группа / Group 2 (n = 24)		Статистическая значимость различий (t) / Statistics signifi- cance of differences (t)
	n	%	n	%	
Гиперлипидемия (ЛПНП > 1,8 ммоль/л) / Hyperlipidemia (LDL > 1.8 mmol/L)	24	80	6	25	$p \leq 0,001$ (4,7)
Гипертоническая болезнь 3-й стадии / Hypertensive disease 3 stage	5	16,7	24	100	$p \leq 0,001$ (4,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	7	23	3	12,5	$p > 0,05$ (1,0)
Табакокурение / Smoking	23	76,7	10	41,7	$p \leq 0,05$ (2,7)
Ожирение I–II степени / Obesity I–II stage	14	46,7	6	25	$p > 0,05$ (1,7)

Примечание. ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Note. LDL – low density lipoproteins.

Таблица 3 / Table 3

Уровень цитокинов в группах пациентов с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом

Level of cytokine in different patients groups with acute coronary syndrome and chronic coronary syndrome

Показатели / Indication	1-я группа / Group 1 (n = 30)	2-я группа / Group 2 (n = 24)	Статистическая значимость различий (t) / Statistics signifi- cance of differences (t)
IL-4 (0–4 пг/мл / pg/ml)*	240,85 ± 49,25	3,70 ± 0,24	$p \leq 0,001$ (4,8)
IL-8 (0–10 пг/мл / pg/ml)*	110,33 ± 27,67	7,34 ± 1,29	$p \leq 0,01$ (3,7)
TNF-α (0–6 пг/мл / pg/ml)*	0,81 ± 0,45	0,04 ± 0,004	$p > 0,05$ (1,7)

Примечание. * Референсный интервал по данным лаборатории.

Note. * Reference interval according to laboratory data.

в комплексную терапию лечения последствий инфаркта миокарда.

У пациентов с ХКС (2-я группа) не наблюдалось значимого изменения уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов (табл. 3). Показатели IL-4, IL-8 и TNF-α у них находились в границах референсного интервала. У пациентов с ОКС (1-я группа), напротив, отмечались очень высокие среднегрупповые показатели, как провоспалительного IL-8, так и противовоспалительного IL-4 (табл. 3).

В результате различия между группами по IL-8 и IL-4 оказались статистически значимыми ($p \leq 0,01–0,001$) с повышением данных интерлейкинов у пациентов 1-й группы с ОКС. При этом у 18 (60 %) пациентов с ОКС было установлено повышение уровня IL-4 и IL-8 выше референсных значений. Повышение уровня IL-4, вероятно, имеет компенсаторный характер по отношению к провос-

палительным цитокинам и может рассматриваться как положительный фактор, стабилизирующий течение заболевания. Статистически значимого изменения значений фактора некроза опухолей TNF-α у пациентов с ОКС не установлено, что также можно рассматривать как фактор, облегчающий течение ОКС.

В группе пациентов с повышением уровня интерлейкинов, все больные имели степень стенозирования коронарных артерий 90–95 % и нарушение сократимости миокарда по данным Эхо-КГ. У пациентов с ОКС со степенью стенозирования 70–90 %, напротив, повышения уровня интерлейкинов не наблюдалось. В клиническом анализе крови у пациентов с повышенным уровнем интерлейкинов отмечалось повышение СОЭ по сравнению с пациентами с ОКС с нормальными значениями интерлейкинов и с пациентами из 2-й группы.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым коронарным синдромом отмечается повышение как провоспалительного IL-8, так и противовоспалительного IL-4. Повышение IL-4, вероятнее всего, носит компенсаторный характер. У пациентов с хроническим коронарным синдромом уровни IL-4 и IL-8 находятся в пределах референсных значений.

2. У пациентов с острым коронарным синдромом, который впоследствии развился в нестабильную стенокардию, и с хроническим коронарным синдромом не наблюдается повышения уровня TNF-α.

3. Более высокая степень стенозирования коронарных артерий в сочетании с нарушением локальной сократимости миокарда приводит к более высоким уровням IL-4 и IL-8, что может свидетельствовать о более обширном воспалительном ответе, который привел к развитию острого коронарного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А., и др. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2-х томах. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 792 с. [Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike. V 2-kh tomakh.* Moscow: GEOTAR-Media., 2013. 792 p. (In Russ.)]
- Глушенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 56–63. [Glushhenko VA, Irklienko EK. Cardiovascular morbidity – one of the most vital problems of modern health care. *Medicine and health care organization.* 2019;4(1):56-63. (In Russ.)]
- Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М.: Питер, 2003. – 733 с. [Danilova LA, Basharina OB, Krasnikova EN, et al. *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya.* Moscow: Piter, 2003. 733 p. (In Russ.)]
- Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации. [Интернет]. М., 2017. – 288 с. [Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. *Natsional'nye rekomendatsii.* [Internet]. Moscow, 2017. 288 p. (In Russ.)] Доступ по ссылке: <https://scardio.ru/content/Guidelines/Cardiovascular-prof-2017.pdf>
- Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 1. – С. 4–77. [Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. *Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with st segment elevation (STEMI).* *Eurasian Heart Journal.* 2020;(1):4-77. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-4-77>
- Щерлов Д.С., Василенко В.С., Авдеева М.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов // Медицина: теория и практика. – 2017. – Т. 2. – № 3. – С. 3–7. [Shcheglov DS, Vasilenko VS, Avdeeva MV, et al. *Cellular and humoral immunity in patients with multifocal atherosclerosis.* *Medicine: theory and practice.* 2017;2(3):3-7. (In Russ.)]
- Bajraktari G, Jashari H, Ibrahim P, et al. Complete revascularization for patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Coron Artery Dis.* 2018;29(3):204-215. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000602>
- Cui K, Lyu S, Song X, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Staged Percutaneous Coronary Intervention for Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Disease. *Am J Cardiol.* 2019;124(3):334-342. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.048>
- Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, et al. Complete or culprit-only revascularization patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention for: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(4):315-324. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.047>
- Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, et al. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Front Immunol.* 2018;6(9):2031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>
- George J, Mathur R, Shah AD, et al. Ethnicity and the first diagnosis of a wide range of cardiovascular diseases: Associations in a linked electronic health record cohort of 1 million patients. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178945>
- Helwani MA, Amin A, Lavigne P, et al. Etiology of Acute Coronary Syndrome after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2018;128(6):1084-1091. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002107>
- Khera AV, Kathiresan S. Is coronary atherosclerosis one disease or many? Setting realistic expectations for precision medicine. *Circulation.*

- 2017;135(11):1005-1007. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026479>
14. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, et al. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;18(4): CD012318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012318.pub2>
 15. Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB, et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(6):906-913. <https://doi.org/10.1309/Q3E6-KF0Q-D3U3-YL6T>.
 16. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract.* 2019;8:1-11. <https://doi.org/10.2147/IPRPS133088>
 17. Min X, Lu M, Tu S, et al. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease. *Biomed Res Int.* 2017;(7):1-9. <https://doi.org/10.1155/2017/4013685>
 18. Mirzaei H, Ferns GA, Avan A. Chapter Two – cytokines and microRNA in coronary artery disease. *Adv Clin Chem.* 2017;82:47-70. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.004>
 19. Moreno Velásquez I, Gajulapuri A, Leander K, et al. Serum IL8 is not associated with cardiovascular events but with all-cause mortality. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1014-6>
 20. Osman M, Khan SU, Farjo PD, et al. Meta-analysis comparing complete versus infarct-related artery revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel coronary disease. *Am J Cardiol.* 2019;125(4):513-520. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.017>
 21. Pimor A, Auffret V, Didier R, et al. Immediate complete revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease treated by primary percutaneous coronary intervention: Insights from the ORBI registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111(11):656-665. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.08.005>
 22. Pineda AM, Carvalho N, Gowani SA, et al. Managing multivessel coronary artery disease in patients with ST-elevation myocardial infarction: a comprehensive review. *Cardiol Rev.* 2017;25(4):179-188. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000110>.
 23. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(43):3195-3201. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx362>
 24. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь–декабрь 2018 года [интернет]. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub'ektov Rossiiskoi Federatsii za yanvar'-dekabr' 2018 goda [internet]] Режим доступа: https://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/edn12-18.htm. Ссылка активна на 16.06.2021.

◆ Информация об авторах

Вадим Александрович Гостимский — аспирант, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gostimsky@hotmail.com.

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

Елена Анатольевна Курникова — канд. мед. наук, руководитель регионального сосудистого центра. СПбГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru

◆ Information about the authors

Vadim A. Gostimskiy — Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gostimsky@hotmail.com.

Vladimir S. Vasilenko — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru.

Elena A. Kurnikova — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of Regional Vascular Center City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Сергей Валерьевич Шендеров — канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, СПбГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: S.shenderov@mail.ru.

Ольга Петровна Гурина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии». НИЦ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: oL.gurina@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Sergey V. Shenderov — Cand. Sci. (Med.), Head of separation endovascular surgery City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia. E-mail: S.shenderov@mail.ru.

Ol'ga P. Gurina — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher laboratory of medical-social problems in pediatric. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oL.gurina@yandex.ru

ИСХОДНЫЙ ВЕГЕТАТИВНЫЙ ТОНУС ПРИ ЛЕГКОМ ТЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

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

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

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

Центр восстановительного лечения детей с аллергическими заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Буряк В.Н., Антонова Т.И., Дудко М.В., Малышева И.В., Шепеленко К.К. Исходный вегетативный тонус при легком течении атопической бронхиальной астмы у детей // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 13–18. <https://doi.org/10.17816/PED12213-18>

Поступила: 03.02.2021

Одобрена: 22.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

Введение. В большинстве индустриально развитых стран аллергические заболевания поражают до 20 % населения. Данная патология принадлежит к наиболее распространенной у детей: по данным Всемирной организации здравоохранения ей страдает более 15 % детского населения Земли. За последние годы отмечается значительный рост частоты и более тяжелое течение данных болезней, в связи с чем они рассматриваются в современном обществе как крупная медицинская и социальная проблема. Так, распространенность бронхиальной астмы по данным отечественных и зарубежных авторов составляет от 0,2 до 8,1 %.

Цель. С целью выяснения роли вегетативной нервной системы в генезе легкого течения атопической бронхиальной астмы в детском возрасте уточнены особенности взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы у обследованных детей.

Материалы и методы. Обследовано 126 детей в возрасте от 10 до 14 лет. У 91 ребенка диагностирована атопическая форма бронхиальной астмы. При этом у 61 из них диагностировано интермиттирующее течение, у 30 – легкое персистирующее течение заболевания. Контрольную группу составили 35 здоровых детей также в возрасте от 10 до 14 лет. У всех детей изучались жалобы, данные анамнеза, проводилось объективное и общепринятое лабораторно-инструментальное обследование. Всем обследованным детям осуществлялось суточное мониторирование электрокардиограммы, по результатам которого на основании анализа временных и частотных показателей вариабельности ритма сердца устанавливался вариант исходного вегетативного тонуса.

Результаты. У детей с атопической формой бронхиальной астмы, как при интермиттирующем, так и при легком персистирующем течении, выявлено абсолютное или относительное доминирование симпатических влияний на фоне различной степени снижения парасимпатической активности, что трактовано как компенсаторная реакция организма в ответ на хроническое аллергическое воспаление.

Ключевые слова: дети; атопическая бронхиальная астма; интермиттирующее и легкое течение; симпатический и парасимпатический отделы; вегетативная нервная система.

INITIAL VEGETATIVE TONE IN MILD ATOPIC ASTHMA IN CHILDREN

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

¹I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

²Children's City Polyclinic No. 35 of the Moscow district, Center for Rehabilitation of Children with Allergic Diseases, Saint Petersburg, Russia

For citation: Buryak VN, Antonova TI, Dudko MV, Malysheva IV, Shepelenko KK. Initial vegetative tone in mild atopic asthma in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):13-18. <https://doi.org/10.17816/PED12213-18>

Received: 03.02.2021

Revised: 22.03.2021

Accepted: 23.04.2021

Background. In most industrialized countries, allergic diseases affect up to 20% of the population. This pathology belongs to the most common in children: according to the World Health Organization, more than 15% of the world's child population suffers from it. In recent years, there has been a significant increase in the frequency and more severe course of these diseases, in connection with which they are considered in modern society as a major medical and social problem. Thus, the prevalence of bronchial asthma, according to domestic and foreign authors, ranges from 0.2 to 8.1%.

Purpose. In order to clarify the role of the autonomic nervous system in the genesis of the mild course of atopic bronchial asthma in childhood, the features of the interaction of the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system in the examined children were clarified.

Materials and methods. 126 children aged 10 to 14 years were examined. Atopic bronchial asthma was diagnosed in 91 children. At the same time, 61 of them were diagnosed with an intermittent course, 30 – a mild persistent course of the disease. The control group consisted of 35 healthy children also aged 10 to 14 years. Complaints, anamnesis data were studied in all children, an objective and generally accepted laboratory and instrumental examination was carried out. All examined children underwent daily monitoring of the electrocardiogram, according to the results of which, based on the analysis of time and frequency indicators of heart rate variability, a variant of the initial autonomic tone was established.

Results. In children with atopic bronchial asthma, both with intermittent and mild persistent course, an absolute or relative dominance of sympathetic influences was revealed against the background of varying degrees of decrease in parasympathetic activity, which was interpreted as a compensatory reaction of the body in response to chronic allergic inflammation.

Keywords: children; atopic bronchial asthma; intermittent and mild course; sympathetic and parasympathetic divisions; autonomic nervous system..

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве индустриально развитых стран три основные формы аллергических заболеваний — бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР) и атопический дерматит (АД) — по отдельности или в различных сочетаниях поражают до 20 % населения. Всего за последние 30 лет во многих индустриально развитых регионах частота атопии выросла до 10 раз. Это свидетельствует, что в настоящее время аллергические заболевания относятся к группе наиболее распространенной патологии детского возраста. По обобщенным данным исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood — Международное исследование астмы и аллергии у детей), частота БА колеблется от 1,0 до 30,8 %. Аллергический ринит и поллиноз в разных регионах регистрируют у 0,2–20 % детского населения, атопический дерматит и экзему — у 1,6–4,2 % [2, 8]. Рост заболеваемости связан с возрастающим количеством аллергенов, которые поступают в организм вместе с водой, продуктами питания, а также ингаляционно. В настоящее время уже известно более 20 тыс. аллергенов, и их количество продолжает возрастать [3, 8]. Клинически в раннем детском возрасте аллергия реализуется вначале, как правило, поражением кожных покровов. В последующем органом-мишенью становятся слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, что находит свое выражение в формировании гастро-интестинального синдрома, а также слизистые оболочки дыхательных путей с развитием поллиноза, рецидивирующего обструктивного бронхита и, как крайней тяжести патологического процесса, атопической бронхиальной астмы [1, 2]. В генезе послед-

ней главную роль играет сенсibilизация организма аллергенами с нарушением соотношения Th1/Th2-хелперов в сторону преобладания Th2 и повышения продукции антител, относящихся к классу IgE. При связывании аллергена с IgE, фиксированном на мембране эффекторных клеток (тучных клеток, эозинофилов, базофилов) посредством высокоаффинных Fcε-рецепторов, а также под воздействием различных неспецифических факторов, происходит активация этих клеток с высвобождением медиаторов воспаления и других активных веществ (гистамина, хемокинов, цистеиниловых лейкотриенов, цитокинов, оксида азота и др.). Вследствие этого из клеток выделяется ряд биологически активных веществ, одним из эффектов которых является разрушение β₂-адренорецепторов бронхов, что угнетает проведение через эти рецепторы расслабляющей гладкую мускулатуру бронхов симпатической импульсации [9]. В результате нарушается физиологическое соотношение расслабляющих симпатических и спазмирующих парасимпатических влияний на гладкую мускулатуру бронхов в сторону последних. При этом роль вегетативной нервной системы в патологических механизмах развития атопической бронхиальной астмы в детском возрасте изучена недостаточно [10]. Прежде всего, недостаточно исследовано взаимоотношение симпатической и парасимпатической активности у детей с начальными проявлениями атопической бронхиальной астмы, когда она в большинстве случаев имеет относительно легкое течение [4, 5].

Цель — выяснить особенности исходного вегетативного тонуса у детей, страдающих атопической формой бронхиальной астмы при ее интермиттирующем и легком персистирующем течении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 126 детей в возрасте от 10 до 14 лет, из которых у 91 диагностирована atopическая форма бронхиальной астмы. Указанный диагноз устанавливали на основании общепринятых критериев [6, 7]. Длительность заболевания у обследованных пациентов составляла от одного года до пяти лет. У всех больных детей подтверждена сенсibilизация к бытовым, пыльцевым, пищевым, плесневым аллeргенам на основании повышенной концентрации в крови специфических IgE. В большинстве случаев у обследованных пациентов определялась поливалентная сенсibilизация к трем и более аллeргенам. У 61 ребенка диагностирована интермиттирующая, у 30 — легкая персистирующая atopическая бронхиальная астма. Группу контроля составили 35 практически здоровых детей аналогичного возраста.

У всех детей изучали жалобы, данные анамнеза, проводили объективное и общепринятое лабораторно-инструментальное обследование. Кроме того, у всех пациентов в период ремиссии и у лиц контрольной группы выясняли состояние исходного вегетативного тонуса. Последнее изучали с помощью комплекса DX-AKM-03 ArNika (Харьков) путем холтеровского мониторингирования электрокардиограммы. По трем независимым каналам (V_4 , V_5 , V_6) осуществлялась регистрация биоэлектрических потенциалов сердца пациента в виде электрокардиоинтервалов с их сохранением в памяти электрокардиографического переносного регистратора на протяжении 24 ч. В последующем, согласно рекомендациям Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии, рассчитывали временные и частотные показатели вариабельности ритма сердца. Из временных оценивали SDANN-стандартное отклонение средней продолжительности всех интервалов RR на протяжении пятиминутных интервалов, rMSSD — квадратный корень из среднего квадратов разницы последовательных интервалов RR, pNN50 — процент последовательных интервалов RR, разница между которыми превышает 50 мс. Из спектральных показателей изучали VLF — мощность спектра очень низких частот, LF — мощность спектра зоны низких частот, HF — мощность спектра зоны высоких частот, LF/HF — соотношение низко- и высокочастотных компонентов. По результатам указанных параметров устанавливался вариант исходного вегетативного тонуса [6]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики [7]. Полученные

данные приводились в виде $M \pm m$. Достоверность отличий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Значимой считалась вероятность отличий выборки p , которая превышала 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате обследования установлено, что у всех больных atopической бронхиальной астмой наблюдались эпизоды бронхообструкции. Кроме того, при легкой персистирующей форме заболевания отмечались типичные приступы удушья. Частота бронхообструктивных состояний соответствовала интермиттирующей и легкой персистирующей формам. У всех пациентов в несколько раз превышал нормативные значения уровень IgE в крови. В результате аллeргологического обследования у 90,6 % пациентов выявлена сенсibilизация к аллeргенам различных сорных и луговых трав, а также деревьев. В 74,4 % случаев у пациентов определялась повышенная чувствительность к различным бытовым аллeргенам. Кроме того, у 56,3 % больных выявлялась повышенная сенсibilизация к грибам рода *Candida*. В 84,3 % наблюдений у обследованных детей с atopической формой бронхиальной астмы имела место повышенная чувствительность к различным пищевым аллeргенам. Во всех случаях у больных детей наблюдалась поливалентная сенсibilизация к трем и более аллeргенам. Кроме того, у всех детей с atopической бронхиальной астмой в раннем возрасте имели место проявления atopического дерматита. В 78,5 % случаев больные дети имели отягощенную наследственность по atopии, проявлявшуюся у ближайших родственников обследованных пациентов либо бронхиальной астмой, либо поллинозом, либо atopическим дерматитом. В родословной больных детей в 52,3 % случаев регистрировались также различные варианты вегето-сосудистых дисфункций.

Поскольку поддержание физиологического гомеостаза организма во многом зависит от функциональной активности вегетативной нервной системы, нам представилось целесообразным изучить особенности ее состояния на начальных этапах формирования обсуждаемого патологического процесса при его интермиттирующем и легком персистирующем течении.

При изучении исходного вегетативного тонуса у обследованных пациентов выявлены нарушения вегетативного баланса с преобладанием симпатической активности вегетативной нервной системы (см. рисунок).

В результате анализа вариабельности ритма сердца у детей, как с интермиттирующей, так



Рисунок. Состояние исходного вегетативного тонуса у обследованных пациентов с atopической формой бронхиальной астмы интермиттирующей и легкой персистирующей степени тяжести

Figure. The state of the initial vegetative tone in the examined patients with atopic form of bronchial asthma of intermittent and mild persistent severity

и с легкой персистирующей формой бронхиальной астмы, выявлены достоверные ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля отличия и спектральных, и временных показателей variability ритма сердца, в большей степени выраженные при лег-

ком персистирующем течении рассматриваемого патологического процесса (см. таблицу).

Полученные данные позволили констатировать у пациентов с интермиттирующим течением atopической бронхиальной астмы тенденцию к снижению активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы и относительно доминированию симпатических влияний.

При легкой персистирующей форме обсуждаемого патологического процесса по данным анализа variability сердечного ритма у обследованных пациентов на фоне нормальной общей мощности спектра выявлено достоверное ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля снижение мощности HF ($509,4 \pm 86,9$ и $1152,3 \pm 114,1$ мс²), повышение мощности LF ($3371,2 \pm 176,2$ и $1892,1 \pm 294,8$ мс²), значительное повышение соотношения LF/HF ($6,6 \pm 1,1$ и $1,6 \pm 0,3$ соответственно). При временном анализе констатировано достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с контролем снижение rMSSD и pNN50 ($30,4 \pm 6,7$ и $73,8 \pm 12,4$ мс; $10,3 \pm 2,1$ и $26,8 \pm 5,2$ %). Полученные данные о характере variability сердечного ритма у детей с легким персистирующим течением atopической бронхиальной астмы позволяют говорить о подтвержденном снижении у них активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и наличии гиперсимпатикотонии.

Таблица / Table

Показатели variability ритма сердца у детей с интермиттирующей и легкой персистирующей бронхиальной астмой в сравнении с контрольной группой, $M \pm m$

Indicators of heart rate variability in children with intermittent and mild persistent bronchial asthma in comparison with the control group, $M \pm m$

Группа обследованных / Group of surveyed persons	Показатели variability ритма сердца / Indicators of heart rate variability						
	спектральные / spectral parameters				временные / temporary		
	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LF/HF	SDANN, мс	rMSSD, мс	pNN50, %
Дети с интермиттирующей формой бронхиальной астмы ($n = 61$) / Children with intermittent asthma	$2331,3 \pm 121,3$	$1911,7 \pm 147,1$	$671,9 \pm 102,3^*$	$1,15 \pm 0,7$	$151,0 \pm 4,9$	$68,3 \pm 8,1$	$24,2 \pm 13,8$
Дети с легкой персистирующей формой бронхиальной астмы ($n = 30$) / Children with a mild persistent form of bronchial asthma	$2385,5 \pm 585,0$	$3371,2 \pm 176,2^*$	$509,4 \pm 86,9^*$	$6,6 \pm 1,1^*$	$148,5 \pm 6,3$	$30,4 \pm 6,7^*$	$10,3 \pm 2,1^*$
Здоровые дети группы контроля / Healthy children of the control group	$1406,4 \pm 615,2$	$1892,1 \pm 294,8$	$1152,3 \pm 114,4$	$1,6 \pm 0,3$	$145,6 \pm 1,2$	$73,8 \pm 12,4$	$26,8 \pm 5,2$

* $p < 0,05$ — достоверно по сравнению с группой контроля.

* $p < 0.05$ – significantly compared to the control group.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное у детей, страдающих интермиттирующей или легкой персистирующей формой атопической бронхиальной астмы, снижение активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы указывает на истощение вегетативных реакций организма в ответ на имеющееся хроническое воспаление. При этом зарегистрированное у больных интермиттирующей формой обсуждаемого заболевания относительное, а у лиц с его легким персистирующим течением абсолютное преобладание симпатической направленности в исходном вегетативном тоне позволяет говорить о достаточно высокой степени активности воспалительного процесса, несмотря на начальные и сравнительно легкие стадии заболевания у рассматриваемого контингента детей.

Поскольку с симпатическими воздействиями ассоциировано расслабление гладкой мускулатуры бронхов, обнаруженные закономерности указывают на достаточно значительную выраженность блокады β -2-адренорецепторов бронхиального дерева при данных формах атопической бронхиальной астмы в детском возрасте. Степень этой блокады даже при исходной парасимпатической недостаточности способна поддерживать бронхоспастический компонент. Последнее обстоятельство диктует необходимость смещения приоритетов в терапевтических подходах при лечении детей с интермиттирующей и легкой персистирующей атопической бронхиальной астмой. Основные воздействия в терапии на современном этапе направлены на улучшение проведения расслабляющих гладкую мускулатуру бронхов симпатических импульсов через функционирующие β -2-адренорецепторы, угнетение распространения на нее парасимпатических влияний путем блокирования М-холинорецепторов и стабилизацию мембран тучных клеток, препятствующую выделению биологически активных веществ. Представляется, что вектор в терапии рассматриваемого патологического процесса также следует направить на совершенствование и расширение возможностей специфической иммунотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа вариабельности сердечного ритма у детей, страдающих атопической формой бронхиальной астмы, имеющей интермиттирующее или легкое персистирующее течение, выявили различные изменения вегетативного гомеостаза с абсолютным или относительным доминированием симпатических влияний на фоне различной степени снижения парасимпатической активности.

2. Преобладание симпатической направленности функционирования вегетативной нервной системы у детей с интермиттирующей и легкой персистирующей формой атопической бронхиальной астмы свидетельствует, наиболее вероятно, о компенсаторных адаптивных реакциях организма детей в ответ на присущее бронхиальной астме хроническое аллергическое воспаление.

3. Полученные в ходе исследования данные диктуют необходимость смещения приоритетов в терапевтических подходах при лечении детей с интермиттирующей и легкой персистирующей формами атопической бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. – № 4. – С. 131–135. [Balabolkin II. Modern approaches to bronchial asthma treatment in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016;95(4):131-135. (In Russ.)]
2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2015. – 141 с. [Balabolkin II, Bulgakova VA. *Bronhial'naja astma u detej*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2015. 141 p. (In Russ.)]
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. – М.: Педиатр, 2020. – 50 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Haitov RM. *Allergologija i immunologija. Allergicheskij rinit. Klinicheskie rekomendacii*. Moscow: Pediatr, 2020. 50 p. (In Russ.)]
4. Гостищева Е.В., Тарасова Е.С. Частота встречаемости и причины развития острых аллергических реакций в детском возрасте // Молодой ученый. – 2016. – Т. 2. – № 106. – С. 330–333. [Gostishheva EV, Tarasova ES. Chastota vstrechaemosti i prichiny razvitija ostryh allergicheskikh reakcij v detskom vozraste. *Molodoj uchenyj*. 2016;2(106):330-333. (In Russ.)]
5. Криволапчук И.А., Герасимова А.А., Чернова М.Б., Мышьяков В.В. Исходный вегетативный тонус в начальный период адаптации к образовательной среде // Новые исследования. – 2017. – Т. 2. – № 51. – С. 12–21. [Krivolapchuk IA, Gerasimova AA, Chernova MB, Mysh'jakov VV. Ishodnyj vegetativnyj tonusv nachal'nyj period adaptacii k obrazovatel'noj srede. *Novye issledovaniya*. 2017;2(51):12-21. (In Russ.)]
6. Ксензова Л.Д. Атопический марш. Риск развития бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – Т. 4. – № 55. – С. 25–30. [Ksenzova LD. Atopic march. Risk of developing of

- allergic rhinitis and bronchial asthma in children with atopic dermatitis. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2018;4(55):25-30. (In Russ.)]
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у детей. – 2019. – 76 с. [Ministerstvo zdravooohraneni-ja Rossijskoj Federacii. Klinicheskie rekomendacii. Bronhial'naja astma u detej. 2019. 76 p. (In Russ.)]
 8. Эрнazarова Х.Х., Адылова З.У. Распространенность аллергических заболеваний в мире // *International scientific review*. – 2017. – № 2(33). – С. 111–113. [Ehrnazarova KhKh, Adylova ZU. Rasprostranennost' allergicheskikh zabolevanii v mire. *International scientific review*. 2017;(2):111-113. (In Russ.)]
 9. Czarnewicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723-1734. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.004>
 10. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*, 2nd edition. Blackwell Publishing, 2003. 501 p.

◆ Информация об авторах

Владимир Николаевич Буряк — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vladimir.buryak@inbox.ru.

Татьяна Ивановна Антонова — канд. мед. наук. Центр восстановительного лечения детей с аллергическими заболеваниями, СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 35» Московского района, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: antian@bk.ru.

Мария Вячеславовна Дудко — врач — аллерголог-иммунолог. Центр восстановительного лечения детей с аллергическими заболеваниями, СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 35» Московского района, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: maria.dudko17@gmail.com.

Инна Владимировна Малышева — врач — аллерголог-иммунолог. Центр восстановительного лечения детей с аллергическими заболеваниями, СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 35» Московского района, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: inness6996@yandex.ru.

Кирилл Кириллович Шепеленко — врач — аллерголог-иммунолог. Центр восстановительного лечения детей с аллергическими заболеваниями, СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 35» Московского района, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: shess08@inbox.ru.

◆ Information about the authors

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

Tatyana I. Antonova — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.). Center for Rehabilitation Treatment of Children with Allergic Diseases, Children's City Clinic No. 35 of the Moscow district, Saint Petersburg, Russia. E-mail: antian@bk.ru.

Maria V. Dudko — allergist-immunologist. Center for Rehabilitation Treatment of Children with Allergic Diseases, Children's City Clinic No. 35 of the Moscow district, Saint Petersburg, Russia. E-mail: maria.dudko17@gmail.com.

Inna V. Malysheva — allergist-immunologist. Center for Rehabilitation Treatment of Children with Allergic Diseases, Children's City Clinic No. 35 of the Moscow district, Saint Petersburg, Russia. E-mail: inness6996@yandex.ru.

Kirill K. Shepelenko — allergist-immunologist. Center for Rehabilitation Treatment of Children with Allergic Diseases, Children's City Clinic No. 35 of the Moscow district, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shess08@inbox.ru.

СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ДЛИНЫ ТЕЛА И РАЗМЕРОВ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У ПОДРОСТКОВ

© В.О. Еркудов¹, А.П. Пуговкин¹, А.Я. Волков², О.И. Мусаева², Д.Я. Волков³, С.С. Рогозин¹, М.В. Чистякова⁴, А.В. Кочубеев¹, М.А. Пахомова¹, Т.В. Брус¹, М.М. Забежинский¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 109»,
детское поликлиническое отделение № 3, Санкт-Петербург, Россия;

³ Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Государственное бюджетное образовательное учреждение средняя образовательная школа № 225

Адмиралтейского района Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я., Мусаева О.И., Волков Д.Я., Рогозин С.С., Чистякова М.В., Кочубеев А.В., Пахомова М.А., Брус Т.В., Забежинский М.М. Сопоставительный анализ взаимоотношений длины тела и размеров внутренних органов у подростков // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 19–27. <https://doi.org/10.17816/PED12219-27>

Поступила: 04.02.2021

Одобрена: 25.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

Цель работы — провести сравнительную характеристику размеров внутренних органов по данным ультразвуковой диагностики у испытуемых с различными отклонениями длины тела, определяемых с применением международных стандартизированных норм.

Материалы и методы. Проведено измерение верхушечной длины тела у 93 подростков, юношей в возрасте от 13 до 17 лет. На основании измерений рассчитан Z-индекс длины тела по стандартам WHO Growth Reference, 2007, и были сформированы три группы сравнения размеров внутренних органов: «средние», «выше средних», «ниже средних». Исследование органов брюшной полости и щитовидной железы проводили с использованием ультразвукового сканера Toshiba Aplio 500.

Результаты. Выявлены статистически значимо меньшие значения косого вертикального размера правой доли печени и продольного размера желчного пузыря у обследованных субъектов из группы «ниже средних» по сравнению с остальными испытуемыми. Длина селезенки и общий размер щитовидной железы статистически значимо отличались у испытуемых из всех трех групп с наибольшими значениями у добровольцев из группы «выше средних». Показана слабая прямая корреляция Z-индекса длины тела и косого вертикального размера печени, длины хвоста поджелудочной железы, ширины селезенки. Обнаружена средняя прямая статистическая связь Z-индекса длины тела и длины селезенки, а также общего объема щитовидной железы.

Выводы. В большей степени длина тела связана с размерами паренхиматозных органов с выраженным соединительнотканым каркасом — печенью и селезенкой, а также щитовидной железой в силу взаимосвязи ее объема с гормонами, регулирующим рост и развитие. Клиническое обоснование взаимоотношений строения тела и внутренних органов открывает возможность создания анатомических стандартов, позволяющих вести ультразвуковую морфометрическую оценку внутренних органов с учетом индивидуальных особенностей размеров тела пациента.

Ключевые слова: Z-индекс; подростки; длина тела; размеры внутренних органов; размеры щитовидной железы.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN STATURE AND ULTRASOUND DIMENSIONS OF INTERNAL ORGANS IN ADOLESCENTS

© V.O. Yerkudov¹, A.P. Pugovkin¹, A.J. Volkov², O.I. Musaeva², D.J. Volkov³, S.S. Rogozin¹, M.V. Chistjakova⁴, A.V. Kochubeev¹, M.A. Pakhomova¹, T.V. Brus¹, M.M. Zabezhinsky¹

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

² St. Petersburg Regional Polyclinic No. 109, Saint Petersburg, Russia;

³ "SOGAZ" International Medical Center, Saint Petersburg, Russia;

⁴ School No. 225 of Admiralty District, Saint Petersburg, Russia

For citation: Yerkudov VO, Pugovkin AP, Volkov AJ, Musaeva OI, Volkov DJ, Rogozin SS, Chistjakova MV, Kochubeev AV, Pakhomova MA, Brus TV, Zabezhinsky MM. A comparative analysis of the relationship between stature and ultrasound dimensions of internal organs in adolescents. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):19-27. <https://doi.org/10.17816/PED12219-27>

Received: 04.02.2021

Revised: 25.03.2021

Accepted: 23.04.2021

The *aim* of the study was a comparative characteristic of the size of internal organs according to ultrasonography data in subjects with various deviations in stature, determined using international standardized norms.

Materials and methods. The stature was measured in 93 adolescents, aged 13 to 17 years. Based on the measurements, the Z-score of body length was calculated according to the WHO Growth Reference, 2007 and three groups were formed for comparing the sizes of internal organs: "average", "above average", "below average". Ultrasonography data of the internal organs dimensions and thyroid gland was performed using a Toshiba Aplio 500 ultrasound scanner.

Results. There were statistically significantly lower values of the liver span and the longitudinal size of the gallbladder in the examined subjects from the "below average" group compared to the rest of the subjects. The length of the spleen and the total volume of the thyroid gland were statistically significantly different in subjects from all three groups, with the highest values in volunteers from the "above average" group. A weak direct correlation was shown between the Z-score of body length and liver span, the length of the cauda of the pancreas, and the width of the spleen. An average direct statistical relationship was found between the Z-score of stature and the length of the spleen, as well as the total volume of the thyroid gland.

Conclusion. To a greater extent, body length is associated with the size of the parenchymal organs with a pronounced connective tissue frame - the liver and spleen, as well as the thyroid gland due to the relationship of its volume with hormones that regulate growth and development. Clinical substantiation of the relationship between the structure of the body and internal organs opens up the possibility of creating anatomical standards that allow ultrasound morphometric assessment of internal organs, taking into account the individual characteristics of the patient's body size.

Keywords: Z-score; adolescents; body length; dimensions of internal organs; thyroid gland volume.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что регуляция процесса роста и развития скелета и внутренних органов представляет собой единый гуморальный механизм [33]. Таким образом, становится возможным использование параметров физического развития в качестве признаков, позволяющих прогнозировать отклонение размеров внутренних органов от нормативов при рутинном ультразвукографическом (УЗИ) исследовании [20, 24, 26, 28, 31, 34].

Анатомические размеры внутренних органов — величина постоянная, поэтому целесообразно их рассматривать в качестве признака, определяющего особенности конституции человека [8]. В литературе обсуждается взаимосвязь индивидуально-типологических особенностей внутренних органов: размеров печени, желчного пузыря, поджелудочной и щитовидной желез и их связи с соматотипом с перспективой создания нормативов ультразвуковой оценки данных параметров с учетом конституции обследуемого [9, 18, 19].

В предыдущих работах нами выявлена мозаичность распределения отличий размеров внутренних органов у детей с различными типами конституции [3–5]. Таким образом, ориентация на конституционные особенности организма как на фактор, способный влиять на результаты ультразвуковой морфометрии внутренних органов, должна иметь факультативный характер до тех пор, пока механизмы и структура этих особенностей не будут выяснены детально.

Кроме этого, результаты приведенных исследований оказались мало пригодны для использования в клинике в силу ограничения применения сомато-

типирования в рутинной практике здравоохранения: зачастую специалисты если и определяют тип телосложения, то делают это «на глаз», без использования специальных методик [8]. Таким образом, возникает необходимость сравнения размеров внутренних органов у испытуемых с различным «уровнем» физического развития, то есть определенной длиной и массой тела, ранжированной по некой общепризнанной классификации. В литературе нет однозначного мнения, какой подход к оценке физического развития необходимо считать эталонным [6, 10, 11]. Ряд специалистов настаивает на создании в России обновленных нормативов с учетом этнических, регионарных и конституциональных особенностей физического развития населения [6] и считает метод центильных таблиц А.В. Мазурина и И.М. Воронцова устаревшим из-за акселерации развития детей [10]. Однако же большинство авторов [10, 11] предлагают для данных целей использовать рекомендации Всемирной организации здравоохранения [25]. Данный метод прост в использовании, материалы для его применения общедоступны [11].

Референсные значения УЗИ-размеров печени, селезенки, почек и щитовидной железы, нормированные по длине и массе тела были получены при обследовании детей, проживающих в Европе, Азии, Северной Америке [20–24, 26–28, 31, 34]. В отечественной научной печати такие сведения практически не представлены.

Цель данной работы — сравнительная характеристика размеров внутренних органов по данным УЗИ у испытуемых с различными отклонениями длины тела, определенными с применением международных стандартизированных норм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили во время планового профилактического осмотра детей, который осуществлялся согласно приказу № 27-О* в детском поликлиническом отделении № 3 СПбГУЗ «Городская поликлиника № 109». Все участники исследования подписывали «Добровольное информированное согласие на проведение профилактических осмотров и обработку персональных данных». Всего в исследовании приняли участие 93 подростка, юноши в возрасте от 13 до 17 лет. Обследуемым измеряли верхушечную длину тела с использованием напольного медицинского ростомера РМ-2 «Диакомс» (ООО «Диакомс», Россия) с точностью измерения до 5 мм. Z-индекс длины тела рассчитывали по стандартам WHO Growth Reference, 2007, с помощью программы WHO AnthroPlus [25]. Длину тела каждого испытуемого оценивали не только определяя статистическую значимость различий из Z-индексов в указанных группах, но и индивидуально. Если Z-индексы попадали в диапазон от -1 SD до $+1$ SD, то значения длины тела квалифицировали как «средние»; а их соответствие диапазонам менее -1 SD или более $+1$ SD — как отклонение «ниже средних» и «выше средних» соответственно [25]. Таким образом, были сформированы три группы сравнения УЗИ-размеров внутренних органов.

Для УЗИ щитовидной железы применяли ультразвуковой сканер Toshiba Aplio 500 с линейным датчиком с центральной частотой 8,0 МГц (Toshiba Medical System Corporation, Japan, 2013). Объем каждой доли оценивали по общепризнанному способу, основанному на измерении ширины, толщины и длины каждой доли с последующим вычислением объема доли путем перемножения ее ширины, толщины и длины с коэффициентом поправки на эллипсоидность $K = 0,479$. Общий объем щитовидной железы вычисляли сложением объемов двух долей. Исследование органов брюшной полости проводили с использованием ультразвукового сканера Toshiba Aplio 500 с конвексным датчиком с центральной частотой 3,75 МГц (Toshiba Medical System Corporation, Japan, 2013). Определяли: косой вертикальный размер правой доли печени, продольный и поперечный размеры желчного пузыря, длину головки, тела и хвоста поджелудочной железы, длину и ширину селезенки.

*Приказ № 27-О «Об организации работы по выполнению приказа МЗ РФ от 10.08.2017 № 514-н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» в детском поликлиническом отделении № 3 СПбГУЗ «Городская поликлиника № 109».

Проверку статистической значимости отличий Z-индекса длины тела и размеров внутренних органов у обследуемых из групп с различными отклонениями длины тела — «ниже средних значений», «средние значения» и «выше средних значений» — осуществляли с помощью теста Краскелла–Уоллиса. При наличии статистически значимых отличий в трех выборках попарное сравнение проводили с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой на множественность сравнений по Бонферрони. Соотношение Z-индекса длины и размеров внутренних органов оценивали с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (ρ). При значении ρ равной 0 статистическую связь считали отсутствующей; от 0,01 до 0,29 (от $-0,01$ до $-0,29$) — слабой прямой (обратной); от 0,3 до 0,69 (от $-0,3$ до $-0,69$) — средней прямой (обратной); от 0,7 до 0,99 (от $-0,7$ до $-0,99$) — сильной прямой (обратной); 1 (-1) — полной прямой (обратной) [16]. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Вычисления производились с применением встроенных функций Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010; программы Past version 2.17 (Norway, Oslo, 2012), алгоритма статистической обработки данных StatXact-8 с программной оболочкой Cytel Studio version 8.0.0. Результаты представлены в виде средних (μ) значений Z-индекса длины тела или размера внутреннего органа, а также нижней и верхней границы 95 % доверительного интервала (μ ; 95 % CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сопоставлении значений Z-индекса длины тела выявлены статистически значимые его отличия у испытуемых из всех трех групп сравнения (см. таблицу).

Анализ данных показал статистически значимо меньшие значения косого вертикального размера правой доли печени и продольного размера желчного пузыря у обследованных субъектов из группы с отклонениями длины тела «ниже средних значений» по сравнению с испытуемыми из групп с отклонениями длины тела «выше средних значений» и «средние значения». Кроме этого, длина селезенки и общий размер щитовидной железы статистически значимо отличались у испытуемых из всех трех групп, и их значения были наибольшими у испытуемых из группы с отклонениями длины тела «выше средних значений», наименьшими — у добровольцев из группы с отклонениями длины тела «ниже средних значений» (см. таблицу).

В результате анализа данных не обнаружено статистически значимых отличий поперечного размера желчного пузыря, всех размеров поджелудочной

Таблица / Table

Размеры внутренних органов и значений Z-индекса длины тела у подростков из трех групп сравнения (μ ; 95% CI)
 Ultrasound dimensions of internal organs and Z-scores of body length in adolescents from three comparison groups (μ ; 95% CI)

Параметр / Parameter	«Выше средних» / “Above average”	«Средние» / “Average”	«Ниже средних» / “Below average”	<i>p</i> -значения / <i>p</i> -value			
				тест Крас- келла– Уоллиса / Kruskal– Wallis test	попарные сравнения / pairwise comparisons		
					«выше средних»– «средние» / “above average”– “average”	«выше средних»– «ниже сред- них» / “above average”–“below average”	«средние»– «ниже средних» / “average”– “below average”
Z-индекс длины тела / Z-score	1,59 (1,40; 1,75)	0,33 (0,20; 0,46)	–1,20 (–1,66; –0,74)	$1,64 \cdot 10^{-16}$	$1,839 \cdot 10^{-13}$	$3,852 \cdot 10^{-13}$	$7,015 \cdot 10^{-7}$
Косой верти- кальный размер правой доли печени, см / Liver span, cm	12,95 (12,61; 13,30)	12,88 (12,64; 13,11)	12,07 (11,68; 12,46)	0,00646	1	0,01376	0,006353
Продольный размер желчного пузыря, см / Longitudinal dimension of the gall bladder, cm	6,26 (5,75; 6,76)	6,34 (5,97; 6,72)	5,04 (4,28; 5,81)	0,0154	1	0,03536	0,01487
Поперечный размер желчного пузыря, см / Transversal dimension of the gall bladder, cm	2,25 (1,96; 2,53)	2,27 (2,15; 2,40)	2,09 (1,78; 2,40)	0,1394	0,06766	1	0,1824
Длина головки поджелудочной железы, см / Dimension of the pancreas caput, cm	2,20 (1,04; 3,35)	1,60 (1,54; 1,65)	1,54 (1,39; 1,70)	0,489	1	0,6529	1
Длина тела поджелудочной железы, см / Dimension of the pancreas corpus, cm	1,01 (0,94; 1,08)	1,22 (0,87; 1,58)	0,98 (0,88; 1,09)	0,3597	0,8878	1	0,6505
Длина хвоста поджелудочной железы, см / Dimension of the pancreas cauda, cm	1,79 (1,66; 1,91)	1,71 (1,65; 1,78)	1,66 (1,54; 1,79)	0,4952	1	0,8095	1
Длина селезен- ки, см / Spleen length, cm	11,50 (11,07; 11,93)	9,82 (9,56; 10,07)	8,99 (8,60; 9,40)	$3,243 \cdot 10^{-10}$	$3,26 \cdot 10^{-8}$	$6,879 \cdot 10^{-6}$	0,01494
Ширина селезен- ки, см / Spleen width, cm	4,08 (3,84; 4,32)	4,04 (3,86; 4,23)	3,81 (3,65; 3,97)	0,3907	1	0,4098	1
Общий объем щитовидной железы, см ³ / Thyroid gland volume, cm ³	9,95 (8,85; 11,05)	8,15 (7,59; 8,71)	6,89 (6,31; 7,47)	0,000124	0,00516	0,001725	0,04273

железы, ширины селезенки во всех трех группах испытуемых, а также косоугольного размера печени и продольного размера желчного пузыря у обследованных из групп с отклонениями длины тела «выше средних» и «средних» значений.

Анализ зависимости размеров внутренних органов и физического развития показал слабую прямую корреляцию Z-индекса длины тела и косоугольного размера печени ($p = 0,22$; $p = 0,029325$), длины хвоста поджелудочной железы ($p = 0,21$; $p = 0,042216$), ширины селезенки ($p = 0,24$; $p = 0,018383$). Обнаружена средняя статистическая связь Z-индекса длины тела и длины селезенки ($p = 0,37$; $p = 0,00030704$), а также общего объема щитовидной железы ($p = 0,44$; $p = 1,0462 \cdot 10^{-5}$). Коэффициент корреляции между Z-индексом длины тела, продольным ($p = 0,14$; $p = 0,19191$) и поперечным ($p = -0,01$; $p = 0,85438$) размером желчного пузыря, головкой ($p = 0,09$; $p = 0,38561$) и телом ($p = 0,07$; $p = 0,48775$) поджелудочной железы статистически не отличался от нуля.

Анализ результатов, полученных в настоящей работе, показывает, что размеры внутренних органов имеют ожидаемый характер различий: у субъектов с низкими значениями Z-индекса длины тела обнаружены меньшие размеры печени, селезенки и щитовидной железы, чем у подростков с отклонениями длины тела в большую сторону. Печень и селезенка являются паренхиматозными органами с жестким тканевым каркасом, поэтому в настоящей работе выявлены в целом стабильные и ожидаемые различия их размеров, что хорошо согласуется с данными отечественной [9, 18, 19] и зарубежной [20, 24, 26, 28, 31, 34] литературы. Репрезентативными оказались и полученные закономерности взаимоотношений объема щитовидной железы и физического развития [21–23, 27]. Показано, что длина и масса тела имеют прямую корреляцию не только с объемом щитовидной железы, но и с концентрацией инсулиноподобного фактора роста-1 в крови [21–23], а также белково-калорийной обеспеченностью у подростков [22]. Кроме того, известно, что формирование разнообразия телосложения и размеров органов частично регулируется гормонами щитовидной железы [12], поскольку они способны тормозить пролиферацию фибробластов и синтез этими клетками коллагена [29, 32]. И в действительности, было показано, что у детей с меньшими размерами тела, по сравнению со сверстниками с длиной тела выше средних значений, повышена концентрация гормонов щитовидной железы [12].

Опираясь на приведенные данные, можно предположить немаловажную роль указанных механиз-

мов в становлении индивидуальных особенностей размеров щитовидной железы и других органов у субъектов с различным физическим развитием.

В настоящем исследовании получены противоречивые результаты в отношении взаимосвязи физического развития и размеров поджелудочной железы. Статистически значимые отличия имели место только при анализе значений продольного размера желчного пузыря, и то не во всех группах сравнения. Размеры головки, хвоста, тела поджелудочной железы вообще статистически не отличались у подростков с различными отклонениями длины тела, определяемыми по Z-индексу. Обнаруженная слабая прямая корреляция Z-индекса длины тела и длины хвоста поджелудочной железы не может расцениваться как причинно-следственная взаимосвязь [16].

В литературе широко обсуждаются методические погрешности УЗИ-морфометрии размеров поджелудочной железы и желчного пузыря у детей с индивидуально-типологическими особенностями физического развития [1, 2, 15, 14, 17]. Зависимость анатомического расположения поджелудочной железы от размеров брюшной полости [1], ее богатая васкуляризация, провоцирующая ухудшение УЗИ-сигнала [2, 17], абдоминальное ожирение у детей с повышенным индексом массы тела [2, 17] приводит к «размытию» изображения, возникновению оптических иллюзий у оператора [2] при визуализации ее размеров. Поэтому УЗИ-данные длины головки, тела и хвоста поджелудочной железы весьма противоречивы, непостоянны, операторозависимы и коррелируют со строением тела [1, 2, 17].

В результате компьютерного моделирования топографического расположения желчного пузыря на основании данных спиральной томографии выявлены значительные индивидуальные отличия этого признака у людей с различными антропометрическими параметрами [15]. Это приводит к возникновению вариативности определения его продольных и поперечных УЗИ-размеров у детей с различным физическим развитием [2, 15]. Необходимо также отметить, что поджелудочная железа и желчный пузырь функционируют непрерывно, меняя внешнесекреторную и тоническую активность постоянно, причем даже в «мозговую» фазу регуляции данных процессов, что, несомненно, влияет на их размеры [7]. Поэтому методическая организация опытов с целью окончательного разрешения вопроса о взаимоотношении конституции и размеров поджелудочной железы и желчного пузыря должна включать стандартизацию условий питания обследуемых лиц в сочетании с определением функциональной активности этих органов [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе обоснованы взаимоотношения между отклонениями длины тела, определенными с применением международных стандартизированных норм, и размерами внутренних органов. Показано, что в большей степени длина тела связана с размерами паренхиматозных органов с выраженным соединительнотканым каркасом — печенью и селезенкой, а также щитовидной железой в силу взаимосвязи ее объема с гормонами, регулирующими рост и развитие. Клиническое обоснование взаимоотношения строения тела и внутренних органов открывают возможность создания анатомических стандартов, позволяющих вести ультразвуковую морфометрическую оценку внутренних органов с учетом индивидуальных особенностей размеров тела пациента. Применение этих стандартов в клинической практике позволит ограничить ошибочные положительные и отрицательные заключения о гипо- и гипертрофии внутренних органов.

ЛИТЕРАТУРА

- Бахарева Н.С., Мещерикова Т.П., Герасюта А.Е. Морфометрические параметры поджелудочной железы в зависимости от соматотипа, половой и возрастной принадлежности человека // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 11-4(30). – С. 63–65. [Bakhareva NS, Meshchikova TP, Gerasuta AE. Morphological parameters of pancreas in dependence of somatotype, gender and age belonging of a human. *International research journal*. 2014; (11-4):63-65. (In Russ.)]
- Видюков В.И. Определение объема внутренних органов и его диагностическое значение // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 12. – С. 31–33. [Vidyukov VI. Determination of volume of internal organs and its diagnostic value. *Medical alphabet*. 2017;1(12):31-33. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1177/8756479316686303>
- Волков А.Я., Мусаева О.И., Еркудов В.О., Пуговкин А.П. Морфометрические особенности щитовидной железы у 17-летних подростков с разными соматотипами: гендерные различия и взаимосвязь с размерами тела // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. – 18–22 сентября, 2017. – Воронеж. – С. 2250–2252. [Volkov AJa, Musaeva OI, Erkudov VO, Pugovkin AP. Morphometric diversity of the thyroid gland in teenagers with somatotypic differences: gender differences and dependence from the body dimentions. *Proceedings of the Russian science conference "Materialy XXIII s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva imeni I.P. Pavlova"*. 18–22 Sep 2017; Voronezh. P. 2250–2252. (In Russ.)] Режим доступа: <http://vrngmu.ru/upload/iblock/19c/19c3af15a1650df8c7a276f73fb80c44.pdf>.
- Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я., и др. Конституциональное разнообразие размеров внутренних органов у подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 2. – С. 94–99. [Erkudov VO, Pugovkin AP, Volkov AJa, et al. Constitutional diversity in the dimensions of internal organs of teenagers. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(2):94-99. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-94-99>
- Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я., и др. Гендерные различия размеров внутренних органов у 17-летних подростков с различными соматотипами // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. 67–73. [Erkudov VO, Pugovkin AP, Volkov AY, et al. Gender differences in the normative dimensions of internal organs of 17-years teenagers with different somatotypic characteristics. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(5):67-73. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED8567-73>
- Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 431–437. [Kildiyarova RR. Assessing physical development of children with percentile diagrams. *Current pediatrics*. 2017;16(5):431-437. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1808>
- Климов П.К. Внепеченочные желчные пути и их функции. Физиология пищеварения. Серия: «Руководство по физиологии». – Л.: Наука, 1974. – С. 419–446. [Klimov PK. Vnepechenochnye zhelchnye puti i ikh funktsii. *Fiziologiya pishchevareniya*. Seriya: "Rukovodstvo po fiziologii". Leningrad: Nauka, 1974. P. 419-446 (In Russ.)]
- Клиорин А.И., Чтецов В.П. Биологические проблемы учения о конституциях человека. – Л.: Наука, 1979. – 164 с. [Kliorin AI, Chtetsov VP. Biologicheskie problemy ucheniya o konstitutsiyakh cheloveka. Leningrad: Nauka, 1979. 164 p. (In Russ.)]
- Кучиева М.Б. Вариабельность объема щитовидной железы у лиц различных соматических типов // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2012. – Т. 1. – № 2. – С. 23–27. [Kuchieva MB. Anatomic variability of the thyroid gland at persons of various somatic types. *Journal of anatomy and histopathology*. 2012;1(2): 23-27. (In Russ.)]
- Макарова С.Г. Действительно ли существует необходимость в создании «Региональных перцентильных кривых» массо-ростовых показателей? (комментарий к статье Р.Р. Кильдияровой «Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм») // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 438–440.

- [Makarova SG. Is there really a need to create "regional percentile curves" of weight-height parameters? (comment to the article by Rita R. Kildiyarova "Assessing physical development of children with percentile diagrams"). *Current pediatrics*. 2017;16(5):438-440. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1809>
11. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Кешабянц Э.Э., Пескова Е.В. Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994–2012 гг. по новым стандартам ВОЗ // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 1. – С. 156–160. [Martinchik AN, Baturin AK, Keshabyants EE, Peskova EV. Retrospective assessment of anthropometric measurements of children in Russia 1994–2012 according to the new who standards. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2015;94(1):156-160. (In Russ.)]
 12. Муджигова О.М., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2009. – № 2. – С. 35–47. [Mudzhikova OM, Stroeve Yul, Churilov LP. Connective tissue, somatotype and thyroid gland. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2009;(2):35-47. (In Russ.)]
 13. Патент РФ на изобретение 2293521/09.02.2006. Пыков М.И., Иззатдуст Ф.Н., Коровина Н.А., и др. Способ диагностики моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря у детей. [Patent RUS2293521/09.02.2006. Pykov MI, Izzatdust FN, Korovina NA, et al. Sposob diagnostiki motornoevakuatornoi funktsii zhelchnogo puzyrya u detei. (In Russ.)]
 14. Радченко Е.М., Радченко Л.М. Поджелудочная железа и метаболический синдром // Современная гастроэнтерология. – 2013. – Т. 5. – № 73. С. 21–28. [Radchenko OM, Radchenko LM. Pancreas and metabolic syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;5(73):21-28. (In Russ.)]
 15. Трунин Е.М., Щёголев А.И., Сигуа Б.В., и др. Особенности топографии желчного пузыря у женщин с различными типами телосложения и абдоминальным ожирением // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – Т. 9. – № 4. – С. 328–334. [Trunin EM, Shchegolev AI, Sigua BV, et al. Characteristic features of gall bladder topography in women of different somatotypes and those with abdominal obesity. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2016;9(4):328-334. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2016-9-4-328-334>
 16. Унгуряну Т.Н., Гржибовский А.М. Корреляционный анализ с использованием пакета статистических программ STATA // Экология человека. – 2014. – № 9. – С. 60–64. [Unguryanu TN, Grijbovski AM. Correlation analysis using STATA. *Human ecology*. 2014;(9):60-64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2014-9-60-64>
 17. Хайруллоев П.Д., Хайруллоева Е.Д. Актуальные проблемы визуализации поджелудочной железы // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – 2015. – № 3. – С. 59–61. [Hairulloev PJ, Hairulloeva EJ. Actual problems of visualization of the pancreas. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2015;(3):59-61. (In Russ.)]
 18. Чаплыгина Е.В., Губарь А.С. Значения линейных параметров печени в связи с типом телосложения обследуемых лиц // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 4. – С. 356–359. [Chaplygina EV, Gubar' AS. Znacheniya lineinykh parametrov pecheni v svyazi s tipom teloslozheniya obsleduemyykh lits. *Medical news of the North Caucasus*. 2014;9(4):356-359. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2014.09099>
 19. Чаплыгина Е.В., Неласов Н.Ю., Кучиева М.Б. Соматотипологические и региональные закономерности ультразвуковой анатомии щитовидной железы // Морфология. – 2013. – Т. 143. – № 3. – С. 50–53. [Chaplygina YeV, Nelasov NYu, Kuchiyeva MB. Somatotypological and regional regularities of ultrasound anatomy of the thyroid gland. *Morphology*. 2013;143(3):50-53. (In Russ.)]
 20. Akinlade FT, Asaleye CM, Ayoola OO, Aremu AA. Ultrasound assessment of normal liver, spleen, and kidney dimensions in southwest Nigerian children: a bedside formula for sonologists. *Acta Radiol*. 2020;284185120948488. <https://doi.org/10.1177/0284185120948488>
 21. Boas M, Hegedüs L, Rasmussen UF, et al. Association of thyroid gland volume, serum insulin-like growth factor-I, and anthropometric variables in euthyroid prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4031-4035. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0939>
 22. Brahmbhatt SR, Brahmbhatt RM, Boyages SC. Impact of protein energy malnutrition on thyroid size in an iodine deficient population of Gujarat (India): Is it an aetiological factor for goiter? *Eur J Endocrinol*. 2001;145(1):11-17. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1450011>
 23. Chen H, Zhang H, Tang W, et al. Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(5-6):489-496. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0299>
 24. Chow KU, Luxembourg B, Seifried E, Bonig H. Spleen Size Is Significantly Influenced by Body Height and Sex: Establishment of Normal Values for Spleen Size at US with a Cohort of 1200 Healthy Individuals. *Radiology*. 2016;279(1):306-313. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150887>
 25. 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>.
26. Dhingra B, Sharma S, Mishra D, et al. Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. *Indian Pediatr.* 2010;47(6):487-492. <https://doi.org/10.1007/s13312-010-0090-6>
 27. Karaoglan M, Balci O, Keskin M. Changes in thyroid volume and insulin-like growth factor 1 in pre- and post-pubertal obese children. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(10):1417-1422. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_262_19
 28. Khan SA, Yasmeen S, Adel H, et al. Sonographic Evaluation of Normal Liver, Spleen, and Renal Parameters in Adult Population: A Multicenter Study. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(11):834-839. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.11.834>
 29. Lindsey RC, Aghajanian P, Mohan S. Thyroid Hormone Signaling in the Development of the Endochondral Skeleton. *Vitam Horm.* 2018;106:351-381. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.06.003>
 30. Mello MA, Tuan RS. Effects of TGF-beta1 and triiodothyronine on cartilage maturation: In vitro analysis using long-term high-density micromass cultures of chick embryonic limb mesenchymal cells. *J Orthop Res.* 2006;24(11):2095-2105. <https://doi.org/10.1002/jor.20233>
 31. Rousan LA, Fataftah J, Al-Omari M, et al. Sonographic assessment of liver and spleen size based on age, height, and weight: evaluation of Jordanian children. *Minerva Pediatr.* 2019;71(1):28-33. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04433-9>
 32. Smith TJ, Murata Y, Horwitz AL, et al. Regulation of Glycosaminoglycan Synthesis by Thyroid Hormone in Vitro. *J Clin Invest.* 1982;70(5):1066-1073. <https://doi.org/10.1172/JCI110694>
 33. Texada MJ, Koyama T, Rewitz K. Regulation of Body Size and Growth Control. *Genetics.* 2020;216(2):269-313. <https://doi.org/10.1534/genetics.120.303095>
 34. Warnakulasuriya D, Peries P, Rathnasekara Y, et al. Ultrasonographic parameters of the liver, spleen and kidneys among a cohort of school children in Sri Lanka. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):192. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0943-4>

◆ 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, Россия. E-mail: verkudov@gmail.com.

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

Алексей Яковлевич Волков — заведующий детским поликлиническим отделением № 3. Детское поликлиническое отделение № 3. СПбГУЗ Городская поликлиника № 109, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: pd3@zdrav.spb.ru.

Оксана Иосифовна Мусаева — заведующая школьно-дошкольным отделением. Детское поликлиническое отделение № 3. СПбГУЗ Городская поликлиника № 109, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: oksana-musaeva@yandex.ru.

Дмитрий Яковлевич Волков — заведующий педиатрическим отделением. Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dvolkov@sogaz-clinic.ru.

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

◆ Information about the authors

Valerii O. Yerkudov — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Human Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: verkudov@gmail.com.

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

Aleksej J. Volkov — Head of Children's Polyclinic Department No. 3. St. Petersburg Regional Polyclinic No. 109, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pd3@zdrav.spb.ru.

Oksana I. Musaeva — Head of the School-Preschool Department. Children's Polyclinic Department No. 3. St. Petersburg Regional Polyclinic No. 109, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oksana-musaeva@yandex.ru.

Dmitriy J. Volkov — Head of Pediatric Department. "SOGAZ" International Medical Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dvolkov@sogaz-clinic.ru.

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

◆ Информация об авторах

Марьяна Владимировна Чистякова — ученица 11-го класса. ГБОУ СО Школа № 225 Адмиралтейского района Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: m.chistyakova714@yandex.ru.

Андрей Викторович Кочубеев — канд. мед. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: andrej.ko4@yandex.ru.

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

Татьяна Викторовна Брус — канд. мед. наук, ассистент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bant.90@mail.ru.

Михаил Маркович Забежинский — канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mih.zabezhinsky@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Mar'jana V. Chistjakova — 10-year Student. School No. 225 of Admiralty District, Saint Petersburg, Russia. E-mail: m.chistyakova714@yandex.ru.

Andrej V. Kochubeev — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Human Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: andrej.ko4@yandex.ru.

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

Tatiana V. Brus — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bant.90@mail.ru.

Mikhail M. Zabezhinskij — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mih.zabezhinsky@yandex.ru.



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: grmafprk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСТЕОПАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 2,5 ДО 4,5 ЛЕТ С ДИЗАРТРИЕЙ

© И.А. Егорова¹, А.Д. Бучнов¹, Е.Р. Зинкевич²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия;

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

Для цитирования: Егорова И.А., Бучнов А.Д., Зинкевич Е.Р. Эффективность остеопатического лечения детей в возрасте от 2,5 до 4,5 лет с дизартрией // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 29–34. <https://doi.org/10.17816/PED12229-34>

Поступила: 04.02.2021

Одобрена: 26.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

Введение. В последние десятилетия в российской клинической медицине широкое распространение получили диагностические и терапевтические процедуры, относящиеся к классической ортопедии, мануальной медицине и остеопатии. Остеопатия расширяет возможности диагностики и лечения пациентов с различными заболеваниями благодаря тому, что ее методы обращены не к отдельным симптомам болезни, но к нарушениям системной организации физиологических функций организма, к установлению причинно-следственных связей между механическими повреждениями тканей человека и развитием последующих патологий. В настоящее время проблема изучения взаимосвязи показателей остеопатического статуса детей дошкольного возраста с перинатально обусловленными признаками дизартрии является актуальной для врачей-osteопатов.

Материалы и методы. На базе кафедры остеопатии новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого и института остеопатической медицины им. В.Л. Андрианова проводилось исследование, направленное на оценку клинко-физиологических показателей детей в возрасте от 2,5 до 4,5 лет с дизартрией и дальнейшее обоснование эффективности остеопатического лечения неблагоприятных функциональных нарушений отделов головного мозга, влияющих на устную речь. В работе использовался компьютерный электроэнцефалограф «Мицар», проводилась ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга испытуемых с помощью прибора транскраниальной доплерографии ЕМЕ/Nicolet, а также ультразвуковое исследование шейного отдела позвоночника. Материалы, полученные в ходе исследования, подвергались математико-статистической обработке с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0, применялись непараметрические (критерий Вилкоксона) и параметрические методы с использованием *t*-критерия Стьюдента для оценки достоверности различий, проводился корреляционный анализ для установления связи клинко-физиологических и остеопатических показателей у детей до и после лечения.

Результаты. Оценка клинко-физиологических показателей испытуемых позволила сделать вывод об эффективности остеопатического лечения.

Ключевые слова: остеопатия; дизартрия; остеопатический статус; доплерография; электроэнцефалография; ультразвуковая диагностика.

THE EFFECTIVENESS OF OSTEOPATHIC TREATMENT 2.5–4.5 YEAR-OLD CHILDREN WITH DYSPARTHRIA

© I.A. Egorova¹, A.D. Buchnov¹, E.R. Zinkevich²

¹ Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russia;

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

For citation: Egorova IA, Buchnov AD, Zinkevich ER. The effectiveness of osteopathic treatment 2.5–4.5 year-old children with dysarthria. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):29–34. <https://doi.org/10.17816/PED12229-34>

Received: 04.02.2021

Revised: 26.03.2021

Accepted: 23.04.2021

Background. In recent decades, diagnostic and therapeutic procedures related to classical orthopedics, manual medicine and osteopathy have become widespread in Russian clinical medicine. Osteopathy expands the possibilities of diagnosis and treatment of various diseases due to the fact that its methods are not addressed to individual symptoms of the disease, but to violations of the system organization of physiological functions of the body and to establishing cause-and-effect relationships between mechanical damage of human tissues and the development of subsequent pathologies. Currently, the problem of studying the relationship of indicators of the osteopathic status of preschool children having perinatal signs of dysarthria is relevant for osteopathic doctors.

Materials and methods. On the basis of the department of osteopathy of the Yaroslav-the-Wise Novgorod State University and the V.L. Andrianov Institute of the osteopathic medicine, a study was conducted aimed at assess-

ing the clinical and physiological parameters of children aged 2.5 to 4.5 years with dysarthria and further substantiating the effectiveness of osteopathic treatment of adverse functional disorders of the brain that affect oral speech. The work used a computer electroencephalograph Mizar. Ultrasound dopplerography of the brain vessels of the subjects using the transcranial dopplerography device EME/Nicolet as well as ultrasound examination of the cervical spine was performed. The materials obtained in the course of the study were subjected to mathematical and statistical processing using the Statistica 6.0 software package, nonparametric (Wilcoxon test) and parametric methods were used with applying the Student's *t*-test to assess the reliability of differences, and correlation analysis was performed to establish the relationship between clinical, physiological and osteopathic indicators in children before and after treatment. **Conclusions.** The results of the assessment of the clinical and physiological parameters of the subjects allowed us to infer that the osteopathic treatment was effective.

Keywords: osteopathy; dysarthria; osteopathic status; dopplerography; electroencephalography; ultrasound diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Становление речи на этапе дошкольного детства — необходимый фактор для благополучной социальной адаптации и успешного обучения детей [8, 13]. В России в среднем 5–10 % детей дошкольного возраста имеют проблемы с речью, в некоторых странах эта цифра достигает 30 % [14].

Известно, что у 95,5 % детей дошкольного возраста речевые нарушения напрямую связаны с неврологической патологией: гипоксические поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде могут непосредственно способствовать расстройствам формирования и развития речи [10]. Общеизвестно, что ведущую роль в генезе нарушений речевого развития играют нейробиологические факторы, в том числе раннее органическое повреждение центральной нервной системы в связи с перинатальной патологией, генетическая предрасположенность, социальное окружение ребенка, тяжелые заболевания в раннем возрасте [5]. В структуре перинатальных поражений центральной нервной системы 47 % случаев составляет гипоксически-ишемическое повреждение мозга [2].

Ряд авторов отмечают гендерные различия при нарушениях речи у детей, в частности, мужской пол выделяется как фактор риска развития речевой патологии [4, 8, 12].

Критическим для формирования речи считается возрастной период от 1 года до 4–5 лет, когда происходит образование прочных связей между речевыми зонами центральной нервной системы [5].

Степень тяжести последующих неврологических отклонений не всегда коррелирует с глубиной структурного дефекта, что не позволяет надежно прогнозировать исход поражения, в большей степени определяемый искажением формирования сложной структурно-функциональной организации в развивающемся головном мозге ребенка. В связи с чем в клинической практике для определения объема и оптимизации лечебных и реабилитационных мероприятий у новорожденных и детей раннего возраста для динамической оценки состояния

развивающегося головного мозга активно внедряются более доступные и мобильные способы обследования — изучение интенсивности мозгового кровотока и его биоэлектрической активности [11].

Доказана необходимость дополнения принятых алгоритмов оценки степени тяжести перинатального поражения головного мозга функциональными электроэнцефалографическими (ЭЭГ) критериями и тщательным сопоставлением клинической симптоматики, описанием неврологического статуса, использованием данных нейровизуализации и ЭЭГ-показателей для максимально надежного заключения о реальной тяжести перинатального церебрального поражения [9].

Эпилептиформные и локальные патологические изменения (с преобладанием в височных областях) на ЭЭГ чаще регистрируют у детей с тяжелыми нарушениями речи и органически обусловленной грубой задержкой психического развития по сравнению с детьми с негрубой темповой задержкой речевого развития на фоне нормального психического развития и отсутствия неврологического дефицита.

Нарушения речи представляют сложную медико-социальную и психолого-педагогическую проблему мультифакторного генеза, что обуславливает необходимость комплексного подхода при ее решении, применения возможностей различных научных подходов [7, 15].

В последние годы широкое распространение в клинической медицине получили диагностические и терапевтические приемы, входящие в набор классической ортопедии, мануальной медицины и остеопатии [4, 6]. Остеопатия прочно вошла в клиническую практику лечения целого ряда заболеваний не только ортопедической направленности, но и патологии, традиционно относимой к компетенции терапевтов и невропатологов [4, 12].

Эта область медицины успешно доказывает свою эффективность, в связи с чем состоялось внесение остеопатии в список медицинских специальностей Всемирной организации здравоохранения под названием «osteopathic медицина».

В последние годы возможность остеопатического лечения в России регламентирована рядом нормативных документов. Согласно приказу Минздрава РФ от 20.12.2012 № 1183н должность «врач-остеопат» включена в номенклатуру должностей специалистов с высшим медицинским образованием¹. Прием врача-остеопата (первичный, повторный) включен в перечень медицинских услуг (приказ Минздрава РФ от 28.10.2013 № 794н)².

Методы остеопатической диагностики и лечения ориентированы не на отдельные проявления и признаки болезни, а на нарушения системной организации физиологических функций организма, лежащих в основе снижения уровня здоровья и развития заболеваний, установление причинно-следственных связей между механическими повреждениями тканей ребенка и патологией, которая в результате развивается, с целью последующей коррекции [4].

В ранее проведенных исследованиях выявлена более высокая эффективность остеопатической диагностики и остеопатического лечения детей раннего возраста с дизартрией с признаками синдрома цервикальной недостаточности, нарушениями предречевого и задержкой речевого развития, заиканиями, расстройствами сна и синкопальными состояниями [3].

В исследованиях ряда авторов показано, что остеопатические нарушения краниосакральной системы представляются ключевыми в патобиомеханическом процессе, приводящем к нарушению речи. Доказано, что остеопатическая коррекция в комплексной терапии речевых нарушений у детей более эффективна, чем медикаментозная терапия [3, 4].

На базе кафедры остеопатии Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого и Института остеопатической медицины им. В.Л. Андрианова проведено исследование, цель которого состояла в оценке клинко-физиологических показателей детей в возрасте от 2,5 до 4,5 лет с дизартрией, в дальнейшем обосновании эффективности остеопатического лечения функциональных нарушений отделов головного мозга, влияющих на формирование устной речи.

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2012 № 1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников». Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499000607>. Дата обращения: 25.10.2020.

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.10.2013 № 794н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.12.2011 № 1664н “Об утверждении номенклатуры медицинских услуг”». Режим доступа: <http://base.garant.ru/70565198>. Дата обращения: 25.10.2020.

Задачи исследования:

1. Сравнить динамику остеопатического статуса детей в возрасте от 2,5 до 4,5 лет с дизартрией на фоне стандартного и остеопатического лечения.

2. Оценить динамику показателей инструментальных методов исследования [ультразвуковое исследование шейного отдела позвоночника (УЗИ), ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга (УЗДГ), ЭЭГ головного мозга, в том числе с речевой нагрузкой] на фоне стандартного и остеопатического методов лечения детей в возрасте от 2,5 до 4,5 лет с дизартрией.

3. Исследовать взаимосвязь показателей остеопатического статуса с показателями инструментальных методов исследования перинатально обусловленных признаков дизартрии у детей в возрасте от 2,5 до 4,5 лет.

4. Дать рекомендации по использованию интегративного подхода специалистам при лечении детей в возрасте от 2,5 до 4,5 лет с дизартрией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное клинко-инструментальное обследование 60 детей в возрасте от 2,5 до 4,5 лет, имевших признаки дизартрии, с использованием современных клинко-физиологических методов. В 100 % случаев при логопедическом обследовании были выявлены нарушения фонационного оформления речи. Это выражалось в голосовых и артикуляционно-фонетических дефектах: нечеткости и смазанности речи, трудности переключения со звука на звук, поиске артикуляционной позы. В 78 % обнаружены признаки нарушения коммуникативной функции речи, а в 67 % — познавательной функции.

Из числа обследованных выделены 2 группы детей: основная группа — 40 человек, получавшая остеопатическое лечение, и контрольная группа — 20 человек, лечившаяся стандартными методами.

Основные направления исследования включали оценку остеопатического статуса, оценку показателей мозговой гемодинамики, исследование функциональной активности головного мозга, сравнительную оценку эффективности остеопатического и стандартного лечения детей.

Использовали компьютерный электроэнцефалограф «МИЦАР», который регистрирует одновременно 16 каналов ЭЭГ. Проводили УЗДГ с помощью прибора транскраниальной доплерографии EME/Nicolet, ультразвуковую диагностику шейного отдела позвоночника. Оценку остеопатического статуса детей осуществляли по общепринятым методикам через осмотр и пальпацию анатомических структур краниосакральной, мышечно-скелетной

и висцеральной систем, в частности черепа, шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника [4].

Остеопатическое лечение детей основной группы проводили дифференцированно в зависимости от найденных биомеханических нарушений [1, 4, 7]. Остеопатическое лечение в течение 40 мин проводили 5 раз с интервалом в 1 нед.

Стандартное лечение детей контрольной группы строилось в соответствии с общепринятыми рекомендациями, включало в себя медикаментозную терапию (препараты ноотропного ряда, сосудорасширяющие и стимулирующие), витаминотерапию и логопедическую коррекцию [12].

Материалы, полученные в ходе настоящего исследования, подвергались математико-статистической обработке на ПЭВМ с помощью пакетов прикладных программ Statistica v. 6.0. Применялись непараметрические (критерий Вилкоксона) и параметрические методы оценки достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента для выявления информативности показателей, полученных в исследуемых группах детей на фоне лечения. Корреляционный анализ позволил установить степень направленности связей клинико-физиологических и остеопатических показателей в группах детей до и после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей с дизартрией до лечения в 67 % случаев выявлялись признаки компрессии левой височной кости (в 98 % случаев), затылочной кости (ЗК) (в 78 % случаев) и компрессии сфенобазиллярного синхондроза (в 67 % случаев). Внутрикостные повреждения ЗК в области канала подъязычного нерва и лобной кости встречались в 80 и 48 % случаев соответственно. Соматические дисфункции сегмента шейных позвонков C0–C1 у детей с дизартрией выявлялись в 87 % случаев.

По результатам оценки УЗДГ у детей с дизартрией были выявлены следующие особенности. В 100 % случаев определялись признаки умеренно выраженных позвоночных венозных сплетений, в 97 % случаев отмечались признаки венозной дисгемии левой яремной вены.

По данным ЭЭГ признаки нерегулярного α -ритма наблюдались в 58 % случаев, низкая активность θ -ритма — в 100 %, признаки локальных изменений медиобазальных структур в области левой височной доли — в 72 %. Умеренные диффузные изменения стволовых структур на диэнцефальном и мезенцефальном уровнях встречались в 68 и 38 % случаев соответственно.

По данным множественного корреляционно-го анализа показателей остеопатического статуса,

УЗДГ и ЭЭГ были выявлены следующие взаимосвязи. Признак компрессии ЗК был взаимосвязан с показателями левой височной кости по правой передней мозговой артерии (ПМА) ($r = -0,35$; $p < 0,05$) и по правой средней мозговой артерии (СМА) ($r = -0,30$; $p < 0,05$), с показателями умеренных диффузных изменений стволовых структур на диэнцефальном уровне ($r = 0,42$; $p < 0,05$) и локальных изменений медиобазальных структур в области левой височной доли ($r = 0,30$; $p < 0,05$).

Установлены взаимозависимости между признаком сужения позвоночной артерии (ПА) [коэффициент асимметрии (КА) $D > S$] и показателями выраженности компрессии ЗК ($r = -0,32$; $p < 0,05$) и частотой встречаемости внутрикостных повреждений ЗК в области подъязычного нерва ($r = -0,44$; $p < 0,05$), а также между показателем ПМА (транскраниальный уровень) (КА $D > S$) и показателем компрессии левой височной кости ($r = -0,52$; $p < 0,05$).

Применение программы остеопатического лечения способствовало полной нормализации показателей мозговой гемодинамики. Отмечалось уменьшение коэффициента асимметрии по ПМА (в 2,4 раза; $p < 0,01$), СМА (в 3,3 раза; $p < 0,001$), задней мозговой артерии (ЗМА) (в 1,7 раза; $p < 0,01$), а также по ПА (в 2,8 раза; $p < 0,01$) на транскраниальном уровне. Уменьшение коэффициента асимметрии по ПМА и СМА (в 2,7–3 раза; $p < 0,01$) отмечалось и при проведении теста с речевой нагрузкой.

После остеопатического лечения у детей основной группы отмечалось уменьшение признаков венозной дисгемии в левой яремной вене (в 19 раз; $p < 0,001$), а также уменьшение признаков выраженности позвоночных венозных сплетений (в 1,6 раза; $p < 0,01$) и практически полное отсутствие умеренно выраженных признаков венозной дисциркуляции, тогда как до лечения его величина составляла 90 %. В контрольной группе на фоне стандартного лечения существенных изменений в значениях указанных показателей не отмечалось.

По данным доплерографии на транскраниальном уровне после лечения у детей отмечались более высокие значения скорости кровотока по показателям ПМА и СМА как слева, так и справа. Превышение значений показателей ПМА и СМА слева, по сравнению с исходными данными, составило 4,3 % ($p < 0,001$) и 9,0 % ($p < 0,001$), справа — 6,0 % ($p < 0,001$) и 2,2 % ($p < 0,001$) соответственно. В контрольной группе на фоне стандартного лечения существенных изменений значений указанных показателей не отмечалось.

В результате ЭЭГ-исследования установлено, что в основной группе после лечения отмечалось увеличение количества пациентов с более регулярным α -ритмом (на 43 %; $p < 0,05$) и их уменьшение (в 1,5 раза; $p < 0,05$) с умеренными диффузными изменениями стволовых структур на мезенцефальном уровне. После лечения в основной группе отмечалось возрастание α -ритма (на 52,5 %; $p < 0,001$), а также уменьшение частоты встречаемости признаков умеренных диффузных изменений стволовых структур на диэнцефальном (на 65 %; $p < 0,001$) и мезенцефальном уровне (на 32,5 %; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного лечения было получено клиническое улучшение у всех пациентов, однако выявлена большая эффективность остеопатического лечения по сравнению со стандартным. Это проявляется в существенном улучшении значений основных показателей остеопатического статуса (увеличение частоты встречаемости признаков подвижность сфенобазиллярного синхондроза, подвижности затылочной кости, уменьшение частоты признаков повреждений затылочной кости).

2. Более высокую эффективность остеопатического лечения по сравнению со стандартным лечением детей с дизартрией подтверждает существенное улучшение показателей УДЗГ на всех исследуемых уровнях: уменьшение коэффициента асимметрии по СМА, ЗМА, ПА и ПМА на транскраниальном уровне и в вертебробазиллярном бассейне (в том числе при проведении проб с речевой нагрузкой); уменьшение признаков венозной дисгемии по яремным венам. В основной группе после лечения отмечается существенное увеличение показателя α -ритма и его частоты, улучшение показателей частоты встречаемости на ЭЭГ диффузных изменений стволовых структур на мезенцефальном уровне и признаков локальных изменений над глубокими структурами левой височной доли. В контрольной группе указанных положительных изменений показателей ЭЭГ после стандартного лечения не отмечается.

3. По результатам множественного корреляционного анализа показателей остеопатического статуса, УЗДГ и ЭЭГ определяются значимые взаимозависимости между признаками частоты встречаемости компрессии ЗК и показателями линейной скорости кровотока по правой ПМА и СМА, умеренных диффузных изменений стволовых структур на диэнцефальном уровне, локальных изменений медиобазальных структур в области левой височной доли, а также признаком ПА (КА D>S). Установлены взаимозависимости между показателями ча-

стоты встречаемости внутрикостных повреждений ЗК в области подъязычного нерва и компрессии левой височной кости с показателем ПМА (транскраниальный уровень) (КА D>S).

4. Для повышения эффективности профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий в отношении детей с дизартрией целесообразно использовать интегративный подход с применением методик остеопатического тестирования для диагностики и восстановительного лечения, а коррекцию состояния детей осуществлять на фоне инструментальных высокоинформативных методов (УДЗГ и ЭЭГ, в том числе с речевой нагрузкой).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анатомия и физиология костей черепа, кинетические дисфункции сфено-базиллярного синхондроза, клиническая практика. Часть 3 / под ред. И.А. Егоровой. – СПб.: СПбМАПО, 2014. – 206 с. [Egorova IA, editor. Anatomiya i fiziologiya kostei cherepa, kineticheskie disfunktsii sfeno-bazilyarnogo sinkhondroza, klinicheskaya praktika. Ch. 3. Saint Petersburg: SPBMAPO, 2014. 206 p. (In Russ.)]
2. Белоусова М.В., Уткузова М.А., Гамирова Р.Г., Прусаков В.Ф. Перинатальные факторы в генезе речевых нарушений у детей // Практическая медицина. – 2013. – № 1. – С. 117–120. [Belousova MV, Utukzova MA, Gamirova RG, Prusakov VF. Perinatal factors in the genesis speech disorders in children. *Practical medicine*. 2013;(1):117-120. (In Russ.)]
3. Дудин А.В., Туева И.Д., Белаш В.О. Оценка эффективности остеопатических методов коррекции в комплексной терапии псевдобульбарной дизартрии у детей дошкольного возраста // Российский остеопатический журнал. – 2017. – № 1–2. – С. 53–60. [Dudin AV, Tueva ID, Belash VO. Evaluation of the Effectiveness of Osteopathic Methods of Correction in Combined Therapy of Pseudobulbar Dysarthria in Children of Preschool Age. *Russian Osteopathic Journal*. 2017;(1-2): 53-60. (In Russ.)]
4. Егорова И.А. Остеопатия в акушерстве и педиатрии с семиотикой: учебник для медицинских вузов. – СПб.: ХОКА, 2021. – 360 с. [Egorova IA. Osteopatiya v akusherstve i pediatrii s semiotikoi: uchebnik dlya meditsinskikh vuzov. Saint Petersburg: KHOCA, 2021. 360 p.]
5. Заваденко Н.Н. Нарушения развития речи при неврологических заболеваниях у детей // Педиатрия. Приложение к журналу «Consilium Medicum». – 2019. – № 1. – С. 101–107. [Zavadenko NN. Speech disorders in children with neurological diseases. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(1):101-107. (In Russ.)]
6. Капитан Т.В. Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми. 3-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ,

2006. 704 с. [Kapitan TV. Propedevtika detskikh boleznei s ukhodom za det'mi. 3-e izd., dop. Moscow: MEDpress-inform, 2006. 704 p.]
7. Кузнецова Е.Л., Дульцев Л.А., Сафин Э.В. Соматические дисфункции у детей с задержкой речи // Российский остеопатический журнал. – 2017. – № 3–4. – С. 61–65. [Kuznetsova EL, Dultsev LA, Safin EV. Somaticheskie disfunktsii u detei s zaderzhkoi rechi. *Russian Osteopathic Journal*. 2017;(3-4):61-65. (In Russ.)] <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2017-3-4-61-65>
 8. Ларькина Е.В. Клинико-нейропсихологическая характеристика вариантов задержки речевого развития у детей дошкольного возраста и оптимизация тактики ведения: дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2015. – 197 с. [Lar'kina EV. Kliniko-neiropsikhologicheskaya kharakteristika variantov zaderzhki rechevogo razvitiya u detei doskol'nogo vozrasta i optimizatsiya taktiki vedeniya [dissertation]. Nizhnii Novgorod, 2015. 197 p. (In Russ.)]
 9. Морозова Е.А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Казань, 2012. – 54 с. [Morozova EA. Klinicheskaya ehvolyutsiya perinatal'noi patologii mozga [dissertation]. Kazan', 2012. 54 p. (In Russ.)]
 10. Ранняя диагностика нарушений развития речи. Особенности речевого развития детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы / под ред. Н.Н. Володина, В.М. Шкловского. – М.: Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, Союз педиатрии России, 2015. – 35 с. [Volodin NN, Shklovskii VM, editors. Rannaya diagnostika narushenii razvitiya rechi. Osobennosti rechevogo razvitiya detei s posledstviyami perinatal'noi patologii nervnoi sistemy. Moscow: Rossiiskaya assotsiatsiya spetsialistov perinatal'noi meditsiny, Soyuz pediatrii Rossii, 2015. 35 p. (In Russ.)]
 11. Рогаткин С.О. Диагностика, профилактика и лечение перинатальных постгипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста: дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2012. – 284 с. [Rogatkin SO. Diagnostika, profilaktika i lechenie perinatal'nykh postgipoksicheskikh porazhenii tsentral'noi nervnoi sistemy u novorozhdenykh i detei rannego vozrasta [dissertation]. Moscow, 2012. 284 p. (In Russ.)]
 12. Скоромец А.А., Семичева И.А., Фомина Т.В. Неврологическое сопровождение и медикаментозная коррекция у детей с нарушениями речи // Врач. – 2011. – № 1. – С. 40–44. [Skoromets AA, Semicheva IA, Fomina TV. Neurological accompaniment and drug correction of childhood speech disorders. *The Doctor*. 2011;(1):40-44. (In Russ.)]
 13. Урлапова Е.В., Мухамедьяров Д.А., Мерзляков Е.Л., Поливарова З.В. Остеопатическое лечение детей с недоразвитием речи. Российский остеопатический журнал. – 2012. – № 3–4. – С. 38–42. [Urlapova EV, Mukhamed'yarov DA, Merzlyakov EL, Polivara ZV. Osteopathic treatment of children with underdevelopment of speech. *Russian Osteopathic Journal*. 2012;(3-4):38-42. (In Russ.)]
 14. Eicher JD, Powers NR, Miller LL, et al. Characterization of the DYX2 locus on chromosome 6p22 with reading disability, language impairment, and IQ. *Hum Genet*. 2014;133(7):869-881. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1427-3>
 15. Sutherland WG. Osteopathie dans le champ cranien. Paris: Ed. Sully, 2002. 333 p.

◆ Информация об авторах

Ирина Анатольевна Егорова — д-р мед. наук, профессор, кафедра остеопатии. ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия. E-mail: egorova_osteo@mail.ru.

Александр Дмитриевич Бучнов — д-р мед. наук, профессор, кафедра остеопатии. ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия. E-mail: okean50@mail.ru.

Елена Романовна Зинкевич — д-р пед. наук, профессор, кафедра общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lenazinkevich@mail.ru.

◆ Information about the authors

Irina A. Egorova — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Osteopathy. Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russia. E-mail: egorova_osteo@mail.ru.

Alexandr D. Buchnov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Osteopathy. Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod, Russia. E-mail: okean50@mail.ru.

Elena R. Zinkevich — MD, PhD, Dr. Sci. (Ped.), Professor, Department of General and Applied Psychology with Courses in Biomedical Disciplines and Pedagogy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lenazinkevich@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED12235-41>

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

© А.В. Будалова, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия

Для цитирования: Будалова А.В., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н. Морфофункциональные особенности тромбоцитов у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 35–41. <https://doi.org/10.17816/PED12235-41>

Поступила: 05.02.2021

Одобрена: 25.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

Актуальность. В настоящее время развитие медицины в области перинатологии направлено на улучшение качества оказания медицинской помощи новорожденным, особенно рожденным раньше срока. Недоношенные новорожденные наиболее склонны к развитию геморрагических нарушений, что часто утяжеляет их состояние и определяет высокую заболеваемость и смертность. На современных гематологических анализаторах появилась возможность оценивать большее количество показателей крови, в том числе и показателей тромбоцитов, однако, имеется небольшое количество исследований, посвященных изучению тромбоцитарных показателей у недоношенных новорожденных.

Цель исследования — изучение морфофункциональных особенностей тромбоцитов у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Материалы и методы. В исследование включены 78 новорожденных детей, рожденных на 25–34-й неделе гестации, с массой тела менее 1500 г. На 3–5-е сутки жизни выполнен клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Advia 2120i (Siemens), с определением показателей тромбоцитов: PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл; PCT, %; PDW, %; Large Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл; MPC, г/дл; MPM, пг.

Результаты. У новорожденных с экстремально низкой массой тела установлено снижение количества и гранулярности тромбоцитов в крови, повышение средней сухой массы тромбоцитов. Новорожденные с задержкой внутриутробного развития имеют сниженное количество тромбоцитов и сниженный тромбоцитрит. У недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 25–27 нед. установлена циркуляция в крови тромбоцитов со сниженным объемом, а у новорожденных, которые родились при сроке гестации 32–34 нед., с повышенной гранулярностью. При отсутствии антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных наблюдается снижение тромбоцитрита, количества тромбоцитов, в том числе и больших форм в крови. У недоношенных новорожденных, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии, отмечено снижение гранулярности тромбоцитов. Использование больших концентраций O_2 в кислородно-воздушной смеси при проведении респираторной терапии приводит к снижению количества тромбоцитов в крови.

Выводы. Установлены факторы, определяющие морфофункциональное состояние тромбоцитов у недоношенных новорожденных: наличие полного курса антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных, гестационный возраст, тяжесть асфиксии при рождении, а также концентрация O_2 в кислородно-воздушной смеси, используемой при проведении респираторной терапии. Новорожденные с экстремально низкой массой тела имеют в крови сниженное количество тромбоцитов, низкогранулированные тромбоциты и повышенную среднюю сухую массу тромбоцитов. Новорожденные с задержкой внутриутробного развития имеют сниженное количество тромбоцитов и тромбоцитрита в крови. Выявленные морфофункциональные особенности тромбоцитов позволяют уточнить характер изменений в тромбоцитарном звене гемостаза у недоношенных новорожденных для своевременной профилактики осложнений в течение основного заболевания.

Ключевые слова: неонатология; недоношенные новорожденные; экстремально низкая масса тела; очень низкая масса тела; морфофункциональная характеристика тромбоцитов.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF PLATELETS IN PREMATURE NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT

© A.V. Budalova, N.V. Kharlamova, G.N. Kuzmenko

Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

For citation: Budalova AV, Kharlamova NV, Kuzmenko GN. Morphofunctional features of platelets in premature newborns with very low and extremely low body weight. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):35-41. <https://doi.org/10.17816/PED12235-41>

Received: 05.02.2021

Revised: 25.03.2021

Accepted: 23.04.2021

Background. Currently, the development of medicine in the field of perinatology is aimed at improving the quality of medical care for newborns, especially those born prematurely. Premature newborns are most likely to develop hemorrhagic disorders, which often aggravates their condition and determines high morbidity and mortality.

On modern hematological analyzers, it has become possible to evaluate a larger number of blood parameters, including platelet parameters, however, there are a small number of studies devoted to the study of platelet parameters in premature newborns.

The aim was to study the morphofunctional features of platelets in premature newborns with very low and extremely low body weight.

Materials and methods. The study included 78 newborns born at 25–34 weeks of gestation, with a body weight of less than 1500 grams. On the 3rd–5th day of life, a clinical blood test was performed on the Advia 2120i hematological analyzer (Siemens), with the determination of platelet parameters: PLT, $\times 10^3$ cells/ μ l, PCT, %, PDW, %, Large Plt, $\times 10^3$ cells/ μ l, MPC, g/dl, MRM, pg.

Results. In newborns with ELBW, a decrease in the number and granularity of platelets in the blood, an increase in the average dry mass of platelets was found. Newborns with intrauterine growth retardation have a reduced platelet count and reduced thrombocrit. In premature newborns with a gestational age of 25–27 weeks, blood circulation of platelets with a reduced volume was established, and in newborns who were born at a gestational age of 32–34 weeks with increased granularity. In the absence of antenatal prevention of respiratory distress syndrome in newborns, there is a decrease in thrombocrit, the number of platelets, including large forms in the blood. In premature newborns born in a state of severe asphyxia, a decrease in platelet granularity was noted. The use of high concentrations of O₂ in the oxygen-air mixture during respiratory therapy leads to a decrease in the number of platelets in the blood.

Conclusions. Factors determining the morphofunctional state of platelets in premature newborns were established: the presence of a full course of antenatal prevention of respiratory distress syndrome of newborns, gestational age, the severity of asphyxia at birth, as well as the concentration of O₂ in the oxygen-air mixture used in respiratory therapy. Newborns with ELBW have a reduced platelet count, low-granulated platelets, and an increased average dry platelet mass. Newborns with intrauterine growth retardation have a reduced number of platelets and thrombocrit in the blood. The revealed morphofunctional features of platelets allow us to clarify the nature of changes in the platelet link of hemostasis in premature newborns for the timely prevention of complications during the underlying disease.

Keywords: neonatology; premature infants; extremely low weight; very low weight; morphofunctional characteristics of platelets.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в неонатологии одной из актуальных проблем остается разработка способов оптимизации выхаживания недоношенных новорожденных [6, 7]. Система гемостаза играет важную роль в адаптации новорожденного ребенка к условиям внеутробного существования, особенно если он рожден преждевременно. Физиологические особенности недоношенных детей способствуют развитию геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде, что часто определяет более высокую заболеваемость и смертность этих пациентов [10]. В настоящее время существует необходимость в изучении особенностей тромбоцитарного звена, свойственных недоношенным детям [1, 2], так как, согласно современной клеточной теории гемостаза, на поверхности тромбоцита происходят все гемостазиологические реакции [5]. Исследованию морфофункциональных показателей тромбоцитов у недоношенных новорожденных посвящено небольшое количество работ, в которых исследования параметров тромбоцитов часто ограничиваются определением количества тромбоцитов, тромбокрита и объема тромбоцита [3, 8, 9]. Так как в настоящее время большинство клиник, оказывающих медицинскую помощь детям, оснащены самыми современными гематологическими

анализаторами, появилась возможность определения большего количества тромбоцитарных показателей. Исследование показателей тромбоцитов на гематологическом анализаторе выполняется быстро, требует небольших объемов крови. А оценка показателей тромбоцитов поможет практикующему врачу оптимизировать тактику ведения данных пациентов [4].

Цель исследования — изучить морфофункциональные особенности тромбоцитов у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, для уточнения характера изменений в тромбоцитарном звене гемостаза и своевременного прогнозирования развития геморрагических нарушений и оптимизации тактики ведения таких пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинко-лабораторное обследование 78 новорожденных детей в раннем неонатальном периоде, рожденных на 25–34-й неделе гестации, с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении. Обследование проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

В зависимости от массы тела при рождении новорожденные разделены на 2 группы: с ЭНМТ — 32 ребенка (41,1 %), с ОНМТ — 46 детей (58,9 %). Всем новорожденным была выполнена оценка физического развития с использованием центильных таблиц Intergrowth-21. В зависимости от варианта физического развития выделены 2 подгруппы новорожденных: с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) было 22 (28,2 %) недоношенных ребенка, нормальное физическое развитие зарегистрировано у 56 (71,8 %) детей. Среди новорожденных с ЗВУР: «маловесными» для гестационного возраста (P05.0) было 20 (90,9 %) детей, «малыми» для гестационного возраста (P05.1) — 2 (9,1 %) ребенка. Гестационный возраст (ГВ) 25–27 нед. при рождении имели 14 (26,9 %) детей, 28–31 нед. — 49 (53,8 %), 32–34 нед. — 15 (19,3 %) детей. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) проведена у 60 (76,9 %) недоношенных новорожденных, вошедших в исследование, неполная антенатальная профилактика РДСН или ее отсутствие установлено у 18 (23,1 %) детей.

Новорожденные дети, вошедшие в исследование, были рождены при сроке гестации 30,0 [28,0; 31,0] нед., 37 мальчиков (47,4 %) и 41 девочка (52,6 %). Масса тела при рождении составила 1200,0 [96,0; 1400,0] г, длина тела 36,0 [34,0; 38,0] см, окружность головы 27,0 [26,0; 28,0] см, окружность груди 24,0 [23,0; 25,0] см.

В состоянии тяжелой асфиксии родилось 19 детей (24,4 %), умеренная асфиксия при рождении зарегистрирована у 59 новорожденных (75,6 %). Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты жизни составила 4,0 [4,0; 5,0] балла, оценка степени дыхательных нарушений по шкале Сильвермана — 5,0 [5,0; 6,0] балла. Врожденная пневмония зарегистрирована у 29 детей (37,2 %), у 49 (62,8 %) недоношенных новорожденных дыхательные нарушения были связаны с респираторным дистресс-синдромом новорожденных, всем новорожденным потребовалось проведение респираторной терапии в режиме искусственной вентиляции легких или назального СРАР. Длительность нахождения детей на искусственной вентиляции легких составила 91,5 [39,0; 200,0] ч, на назальном СРАР — 66,5 [48,0; 111,0] ч. Введение экзогенного сурфактанта потребовалось 33 (42,3 %) детям. Концентрация O_2 , используемая при проведении респираторной терапии у всех новорожденных, составила 21,0 [21,0; 30,0] %.

Всем новорожденным на 3–5-е сутки жизни выполнен клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Advia 2120i (Siemens) с опре-

делением следующих показателей тромбоцитов: количество тромбоцитов $\times 10^3$ клеток/мкл (PLT), тромбокрит, % (PCT), ширина распределения тромбоцитов по объему, степень анизоцитоза, % (PDW), количество больших форм тромбоцитов $\times 10^3$ клеток/мкл (Large Plt), средняя концентрация компонентов тромбоцитов, гранулярность, г/дл (MPC), средняя сухая масса тромбоцитов, пг (MPM), средний объем тромбоцита, фл (MPV). Осуществлялось взятие венозной крови объемом 0,3 мл в одноразовые пластиковые пробирки с сухим напылением K2EDTA 1,5–2,2 мг/мл (VAGUETTE GreinerBio-One, Австрия). Исследования проводили в ручном режиме с ежедневными рекомендуемыми производителем процедурами контроля качества.

В исследование не включены доношенные новорожденные, дети с гемолитической болезнью новорожденных, хирургической патологией, врожденными пороками развития, хромосомными заболеваниями, тяжелыми геморрагическими нарушениями, ДВС-синдромом.

Статистический анализ данных проведен с использованием программного пакета Statistica 13.0, электронных таблиц Microsoft Excel XP, при оценке данных использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица, Колмогорова–Смирнова, проведен корреляционный анализ, численные характеристики представлены в формате *Me* [25 %; 75 %]. Для оценки статистической значимости различий использовали критерий $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе недоношенных новорожденных были получены следующие параметры показателей тромбоцитов: PLT 195,0 [132,0; 264,0] $\times 10^3$ клеток/мкл; PDW 63,5 [59,1; 60,0] %; PCT 0,19 [0,13; 0,26] %; MPC 23,3 [21,5; 24,0] г/дл; MPM 2,16 [1,98; 2,33] пг; MPV 10,2 [9,4; 11,1] фл; Large Plt 9,0 [7,0; 13,0] $\times 10^3$ клеток/мкл.

Данные тромбоцитарных показателей у новорожденных в зависимости от массы тела при рождении представлены в табл. 1. Установлено, что новорожденные с ЭНМТ имели в раннем неонатальном периоде более низкие показатели количества тромбоцитов ($p < 0,015$) по сравнению с новорожденными с ОНМТ. Количество тромбоцитов в крови на 3–5-е сутки жизни у недоношенных новорожденных с ЭНМТ значительно варьирует: количество тромбоцитов в крови менее 100×10^3 клеток/мкл зарегистрировано у 34,4 % детей с ЭНМТ, $100 - 150 \times 10^3$ клеток/мкл — у 15,6 %, $150 - 200 \times 10^3$ клеток/мкл — у 21,8 %, более 200×10^3 клеток/мкл — отмечено у 34,4 % новорожденных с ЭНМТ. У детей с ЭНМТ чаще

Таблица 1 / Table 1

Морфофункциональные особенности тромбоцитарных показателей у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде в зависимости от массы тела при рождении

Morphofunctional features of platelet parameters in premature infants in the early neonatal period, depending on the body weight at birth

Показатели тромбоцитов / Platelet counts	Группы обследованных новорожденных / Groups of examined newborns		Достоверность различий, p / Reliability of differences, p
	ЭНМТ / ELBW ($n = 32$)	ОНМТ / VLBW ($n = 46$)	
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	159,0 [86,5; 248,0]	213,0 [167,0; 269,0]	$<0,015$
PDW, %	64,3 [61,6; 68,4]	62,0 [58,3; 66,0]	$>0,05$
PCT, %	0,18 [0,10; 0,26]	0,20 [0,17; 0,28]	$>0,05$
MPC, г/дл	22,5 [21,4; 24,3]	23,3 [21,5; 24,0]	$<0,005$
MPM, пг	2,27 [2,14; 2,42]	2,08 [1,95; 2,20]	$<0,0002$
MPV, фл	10,3 [9,4; 11,0]	10,2 [9,6; 11,2]	$>0,05$
Large Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	10,5 [6,5; 15,5]	8,5 [7,0; 12,0]	$>0,05$

Примечание. PLT — количество тромбоцитов, PDW — ширина распределения тромбоцитов по объему, PCT — тромбокрит, MPC — средняя концентрация компонентов тромбоцитов, MPM — средняя сухая масса тромбоцитов, MPV — средний объем тромбоцита, Large Plt — количество больших форм тромбоцитов.

Note. PLT – platelet count, PDW – platelet volume distribution width, PCT – thrombocrit, MPC – means platelet component concentration, MPM – means platelet dry mass, MPV – means platelet volume, Large Plt – number of large platelet forms.

регистрировали снижение гранулярности тромбоцитов (MPC) и повышение средней сухой массы тромбоцитов (MPM) ($p < 0,005$, $p < 0,0002$ соответственно). При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: установлена положительная корреляция антропометрических показателей (масса тела и длина тела) при рождении и количества тромбоцитов в крови у недоношенных новорожденных ($r = 0,33$, $p < 0,002$; $r = 0,28$, $p < 0,013$ соответственно), отрицательная корреляционная связь между массой и длиной тела при рождении и показателем средней сухой массы тромбоцитов ($r = -0,46$, $p < 0,00002$; $r = -0,35$, $p < 0,0025$ соответственно), что указывает на преобладание в крови у новорожденных с ЭНМТ тромбоцитов с повышенной средней сухой массой. Получена отрицательная корреляционная связь массы тела при рождении с PDW ($r = -0,26$, $p < 0,023$), что свидетельствует о выраженном разнообразии объемов циркулирующих тромбоцитов, при этом гетерогенность популяции тромбоцитов в большей степени выражена у новорожденных с низкой массой тела. Таким образом, у новорожденных с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде наблюдается не только снижение циркуляции тромбоцитов в кровеносном русле, но и образование низкогранулированных тромбоцитов, что, несмотря на повышение средней сухой массы тромбоцитов

у новорожденных с ЭНМТ, ограничивает их функциональную активность.

Обследование новорожденных в зависимости от варианта физического развития показало, что новорожденные с задержкой внутриутробного развития в отличие от новорожденных с физическим развитием, соответствующим сроку гестации, имеют меньшее количество тромбоцитов в крови $151,0 [94,0; 198,0] \times 10^3$ и $213,0 [159,0; 267,0] \times 10^3$ клеток/мкл соответственно, и более низкие показатели тромбокрита $0,17 [0,11; 0,23]$ и $0,20 [0,16; 0,28]$ % соответственно ($p < 0,01$, $p < 0,019$). Следовательно, новорожденные с отклонениями в физическом развитии склонны к тромбоцитопении. В крови новорожденных с различными вариантами ЗВУР отмечается как снижение количества тромбоцитов, так и тромбокрита без изменения их гранулярности тромбоцитов, а следовательно, и без нарушения их функциональной активности.

Отмечены некоторые особенности тромбоцитов у обследованных новорожденных в зависимости от пола: так, девочки, в отличие от мальчиков, имели большие показатели средней сухой массы тромбоцитов (MPM): $2,22 [2,09; 2,37]$ и $2,07 [1,96; 2,21]$ пг соответственно ($p < 0,025$), что следует рассматривать как дополнительный фактор риска развития отклонений в состоянии тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных мужского пола.

Таблица 2 / Table 2

Морфофункциональные особенности тромбоцитарных показателей у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде в зависимости от срока гестации

Morphofunctional features of platelet parameters in premature infants in the early neonatal period, depending on the gestation period

Показатели тромбоцитов / Platelet counts	Гестационный возраст обследованных новорожденных / Gestational age of the examined newborns			Достоверность различий, p / Reliability of differences, p
	25–27 недель / 25–27 weeks ($n = 14$)	28–31 неделя / 28–31 weeks ($n = 49$)	32–34 недели / 32–34 weeks ($n = 15$)	
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	180,5 [143,0; 265,0]	193,0 [145,0; 261,0]	211,0 [106,0; 275,0]	$>0,05$
PDW, %	64,3 [61,1; 67,9]	63,3 [59,1; 67,1]	62,9 [57,2; 68,2]	$>0,05$
PCT, %	0,20 [0,16; 0,26]	0,19 [0,14; 0,26]	0,18 [0,11; 0,28]	$>0,05$
MPC, г/дл	21,8 [21,1; 24,0]	23,0 [21,5; 24,0]	23,8 [23,6; 24,7]	$p_{1-3} < 0,03$ $p_{2-3} < 0,025$
MPM, пг	2,19 [2,06; 2,26]	2,12 [1,97; 2,32]	2,17 [2,03; 2,41]	$p > 0,05$
MPV, фл	9,3 [8,9; 10,0]	10,4 [9,7; 11,3]	9,9 [8,7; 11,0]	$p_{1-2} < 0,024$
Large Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	11,0 [7,0; 14,0]	9,0 [6,0; 14,0]	9,0 [6,0; 11,0]	$p > 0,05$

Примечание. PLT — количество тромбоцитов, PDW — ширина распределения тромбоцитов по объему, PCT — тромбокрит, MPC — средняя концентрация компонентов тромбоцитов, MPM — средняя сухая масса тромбоцитов, MPV — средний объем тромбоцита, Large Plt — количество больших форм тромбоцитов.

Note. PLT – platelet count, PDW – platelet volume distribution width, PCT – thrombocrit, MPC – means platelet component concentration, MPM – means platelet dry mass, MPV – means platelet volume, Large Plt – number of large platelet forms.

Проведена оценка показателей тромбоцитов в зависимости от гестационного возраста, данные представлены в табл. 2. У новорожденных, родившихся в 32–34-й неделе гестации, отмечен статистически значимый более высокий показатель гранулярности тромбоцитов ($p < 0,03$) в сравнении с новорожденными сроком гестации 25–27 и 28–31 нед. ($p < 0,025$). Новорожденные с гестационным возрастом 25–27 нед. по сравнению с новорожденными 28–31 нед. гестации, имели более низкие объемные показатели тромбоцитов (MPV) ($p < 0,024$).

Таким образом, менее зрелые недоношенные новорожденные чаще имеют в крови низко гранулированные тромбоциты со сниженной функциональной активностью, что, вероятно, делает их более уязвимыми к развитию геморрагических нарушений.

Выполнена оценка тромбоцитарных показателей в зависимости от некоторых особенностей клинической картины у новорожденных при рождении, а именно: проведения антенатальной профилактики РДСН, тяжести асфиксии, особенностей респираторной терапии. При анализе данных анамнеза обследованных недоношенных новорожденных

установлено, что новорожденные, родившиеся без антенатальной профилактики РДСН по сравнению с детьми, получившими полный курс стероидной профилактики, имели более низкие показатели количества тромбоцитов в крови $123,0 [77,0; 252,0] \times 10^3$ и $200,0 [156,0; 267,0] \times 10^3$ клеток/мкл, ($p < 0,05$) и тромбокрита $0,13 [0,10; 0,22]$ и $0,20 [0,17; 0,27] \%$, ($p < 0,036$), меньшее количество больших форм тромбоцитов $7,5 [6,0; 10,0] \times 10^3$ и $9,5 [7,0; 14,5] \times 10^3$ клеток/мкл соответственно ($p < 0,036$). Таким образом, использование глюкокортикостероидов при проведении антенатальной профилактики РДСН, вероятно, стимулирует тромбоцитопоз и образование молодых (крупных) форм тромбоцитов, в циркуляцию поступают более функционально активные тромбоциты, что способствует оптимальному функционированию тромбоцитарного звена. У новорожденных, антенатальная профилактика РДСН которым не проведена, наблюдается снижение количества тромбоцитов и тромбокрита в крови, имеется низкое количество больших форм тромбоцитов, что следует рассматривать как фактор риска формирования геморрагических нарушений.

Обследование показателей тромбоцитов у новорожденных в зависимости от перенесенной асфиксии и ее тяжести в родах показало, что недоношенные, рожденные в состоянии тяжелой асфиксии, по сравнению с новорожденными со среднетяжелой асфиксией, имели более низкие уровни МРС 22,0 [21,1; 23,0] и 23,5 [21,6; 24,2] г/дл соответственно ($p < 0,016$), что указывает на сниженную функциональную активность тромбоцитов и, вероятно, может приводить к нарушениям в системе гемостаза у недоношенных новорожденных с тяжелой асфиксией. Установлена значимая положительная корреляционная связь оценки по шкале Апгар в конце первой минуты жизни и гранулярности тромбоцитов у недоношенных новорожденных ($r = 0,25$, $p < 0,028$), таким образом у детей, рожденных в состоянии тяжелой асфиксии, циркулируют менее функционально активные тромбоциты.

Различий в частоте и характере респираторной патологии в группах не получено, в обеих группах в раннем неонатальном периоде зарегистрированы случаи врожденной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома ($p > 0,05$). Установлена значимая отрицательная корреляционная связь концентрации кислорода (O_2) в кислородно-воздушной смеси при проведении респираторной терапии и количества тромбоцитов в крови ($r = -0,26$; $p < 0,019$). Количество тромбоцитов, циркулирующее в крови у недоношенных новорожденных, при использовании концентрации $O_2 > 50\%$ — 158,0 [112,0; 197,0] $\times 10^3$ клеток/мкл, от 35 до 45 % — 204,0 [143,0; 275,0] $\times 10^3$ клеток/мкл, $< 30\%$ — 273,5 [265,0; 282,0] $\times 10^3$ клеток/мкл. Следовательно, большие концентрации O_2 , используемые при проведении респираторной терапии в раннем неонатальном периоде, возможно, тормозят тромбоцитопоз.

ВЫВОДЫ

1. Установлены особенности морфофункционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде: у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении снижено количество циркулирующих тромбоцитов, обнаружены низкогранулированные тромбоциты, повышена средняя сухая масса тромбоцитов.

2. У новорожденных с задержкой внутриутробного развития снижено количество тромбоцитов и тромбокрита крови.

3. Показано, что факторами, влияющими на морфофункциональное состояние тромбоцитов у недоношенных новорожденных с массой тела при

рождении менее 1500 г, являются наличие полного курса антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных, гестационный возраст, тяжесть асфиксии при рождении, а также концентрация O_2 в кислородно-воздушной смеси, используемой при проведении респираторной терапии.

4. Полученные с помощью высокотехнологичного гематологического анализатора результаты морфофункциональных особенностей тромбоцитов позволяют уточнить характер изменений в тромбоцитарном звене гемостаза у недоношенных новорожденных, следовательно, своевременно прогнозировать развитие геморрагических нарушений и осложнений в течение основного заболевания, тем самым оптимизировать тактику ведения данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будалова А.В., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., и др. Морфометрические особенности тромбоцитов у недоношенных новорожденных // Материалы XIII Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – М., 2020. – С. 58–59. [Budalova AV, Kharlamova NV, Kuz'menko GN, et al. Morfometricheskie osobennosti trombotsitov u nedonoshennykh novorozhdennykh. Proceedings of the Russian science conference "Anesteziya i reanimatsiya v akusherstve i neonatologii"; Moscow, 2020. P. 58-59. (In Russ.)]
2. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Попова И.Г., и др. Инновационная технология оценки гемостатического потенциала крови недоношенных новорожденных // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18. – № 2. – С. 4–10. [Kuzmenko GN, Nazarov SB, Popova IG, et al. Innovative technology in the evaluation of the haemostatic potential of blood in preterm neonates. *The Russian Pediatric Journal*. 2015;18(2): 4-10. (In Russ.)]
3. Леонтьев М.А., Родзаевская Е.Б., Масляков В.В. Морфология тромбоцитов новорожденных (обзор литературы) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 6. – С. 75–82. [Leontyev MA, Rodzayevskaya EB, Maslyakov VV. Platelet morphology in neonates (a literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, doctor and health)*. 2017;(6):75-82. (In Russ.)]
4. Мининкова А.И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 27–34. [Mininkova A.I. The analytical possibilities of hematologic analyzers in evaluation of thrombocytes: a literature review. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012;(3):27-34. (In Russ.)]

5. Счастливец И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 72–77. [Schastlivtsev IV, Lobastov KV, Tsaplin SN, Mkrtychev DS. Modern view on hemostasis system: cell theory. *Medical Council*. 2019;(16):72-77. (In Russ.)]
6. Харламова Н.В., Чаша Т.В., Малышкина А.И., и др. Медицинская помощь детям, родившимся на сроке гестации 27 недель и менее // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4. – С. 31–32. [Kharlamova NV, Chasha TV, Malysheva AI, et al. Meditsinskaya pomoshch' detyam, rodivshimsya na stroke gestatsii 27 nedel' i menee *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2015;(4):31-32. (In Russ.)]
7. Харламова Н.В., Матвеева Е.А., Шилова Н.А., и др. Состояние здоровья новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Материалы межрегиональной научно-образовательной конференции, посвященной 45-летию организации детской специализированной службы Ивановской области. – Иваново, 2017. – С. 107–108. [Kharlamova NV, Matveeva EA, Shilova NA, et al. Sos-toyanie zdorov'ya novorozhdennykh detei s ochen' nizkoi i ehkstrema'no nizkoi massoi tela. Materials of the interregional scientific and educational conference, posvyashchennoi 45-letiyu organizatsii detskoj spetsializirovannoi sluzhby Ivanovskoi oblasti. Ivanovo, 2017. P. 107-108. (In Russ.)]
8. Giacomini A, Legovini P, Gessoni G, et al. Platelet count and parameters determined by the Bayer ADVIA™ 120 in reference subjects and patients. *Clin Lab Haematol*. 2001;23(3):181-186. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2001.00391.x>
9. Giacomini A, Legovini P, Antico F, et al. Assessment of in vitro platelet activation by Advia 120 platelet parameters. *Lab Hematol*. 2003;9(3):132-137. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2001.00391.x>
10. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst*. 2016;32:1399-1404. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3127-x>

◆ Информация об авторах

Анастасия Владимировна Будалова — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия. E-mail: nastena110492@yandex.ru.

Наталья Валерьевна Харламова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия. E-mail: nataliakhar13@yandex.ru.

Галина Николаевна Кузьменко — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической биохимии и генетики. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия. E-mail: kuzmenko_gnk@mail.ru.

◆ Information about the authors

Anastasia V. Budalova — Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation. Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia. E-mail: nastena110492@yandex.ru.

Natalia V. Kharlamova — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Leading Scientist, Department of Neonatology and Clinical Neurology. Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia. E-mail: nataliakhar13@yandex.ru.

Galina N. Kuzmenko — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Leading Scientist, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics. Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia. E-mail: kuzmenko_gnk@mail.ru.



СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

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

**Категория обучающихся:**

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр
Педиатрического университета,
Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

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

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafpk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED12243-52>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИОТЕРАПИИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ СПОРТСМЕНОВ В ГРУППОВЫХ ВИДАХ ГИМНАСТИКИ

© В.С. Василенко, Н.Д. Мамиев, Ю.Б. Семенова, Е.Б. Карповская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Василенко В.С., Мамиев Н.Д., Семенова Ю.Б., Карповская Е.Б. Использование криотерапии для повышения стрессоустойчивости спортсменов в групповых видах гимнастики // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 43–52. <https://doi.org/10.17816/PED12243-52>

Поступила: 05.02.2021

Одобрена: 23.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

Введение. Представительницы сложнокоординационных видов спорта наиболее подвержены психоэмоциональному стрессу, так как высокие спортивные результаты они демонстрируют уже в юном возрасте. Ужесточение антидопингового контроля значительно снизило возможность применения фармакологических и биологически активных препаратов для ускорения восстановления спортсменов. На этом фоне в спортивной медицине все большее внимание уделяется использованию немедикаментозных методов повышения работоспособности и восстановления у спортсменов.

Цель исследования — изучить эффективность введения общей воздушной криотерапии в тренировочный процесс спортсменок сложнокоординационных видов спорта (на примере групповых видов гимнастики) для повышения стрессоустойчивости и снижения нарушений процессов адаптации в результате нервно-психического перенапряжения.

Материалы и методы. На протяжении учебно-тренировочного года 22 гимнасткам было проведено шесть десятидневных курсов общей воздушной криотерапии в криосауне ICEQUEEN. 19 спортсменок были включены в контрольную группу. Исследования проводились 3 раза: до начала процедур, после первого курса процедур, в конце учебно-тренировочного года. Проводилась диагностика ночного бруксизма и определение «психологического компонента здоровья». В сыворотке крови определялись: общая и эффективная концентрации альбуминов с расчетом резерва связывания альбуминов, Т-лимфоциты хелперы и Т-лимфоциты киллеры с расчетом иммунорегуляторного индекса.

Результаты. После одного курса установлено повышение функциональной активности сывороточных альбуминов, снижение количества эпизодов произвольных сокращений жевательных мышц ночью и повышение «психологического компонента здоровья» по SF-36. После прохождения шести курсов криотерапии было отмечено сохранение к концу сезона функциональной активности сывороточных альбуминов и исходных значений иммунорегуляторного индекса, повышение «психологического компонента здоровья» по SF-36 при снижении этих показателей в контрольной группе. Зафиксировано снижение количества эпизодов произвольных сокращений жевательных мышц ночью при увеличении их количества в контрольной группе спортсменок.

Заключение. Учитывая полученные результаты, можно рекомендовать применение у гимнасток общей воздушной криотерапии в подготовительный и восстановительный периоды годового тренировочного цикла с целью повышения стрессоустойчивости и профилактики психоэмоционального перенапряжения.

Ключевые слова: гимнастка; психоэмоциональный стресс; перенапряжение; профилактика; общая воздушная криотерапия.

THE USE OF WHOLE-BODY CRYOTHERAPY FOR INCREASING THE STRESS RESISTANCE OF FEMALE ATHLETES IN GROUP TYPES OF GYMNASTICS

© V.S. Vasilenko, N.D. Mamiev, Yu.B. Semenova, E.B. Karpovskaya

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

Saint Petersburg, Russia

For citation: Vasilenko VS, Mamiev ND, Semenova YuB, Karpovskaya EB. The use of whole-body cryotherapy for increasing the stress resistance of female athletes in group types of gymnastics. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):43-52. <https://doi.org/10.17816/PED12243-52>

Received: 05.02.2021

Revised: 23.03.2021

Accepted: 23.04.2021

Background. Representatives of complex coordination sports are most susceptible to psychoemotional stress, since they demonstrate high sports results already at a young age. The tightening of anti-doping control has significantly reduced the possibility of using pharmacological and biologically active drugs to speed up the recovery of athletes. Against this

background, in sports medicine, more attention is paid to the use of non-drug methods to improve performance and recovery in athletes.

Aim – to study the efficiency of the introduction of whole-body cryotherapy in the training process of female athletes of complex coordination sports (for example, group gymnastics) to increase stress resistance and reduce violations of adaptation processes as a result of neuropsychiatric overstrain.

Materials and methods. During the academic-training year, 22 gymnasts received six ten-day courses of whole-body cryotherapy in the ICEQUEEN cryosauna. 19 athletes were included in the control group. The studies were conducted 3 times: before the start of the procedures, after the first course of procedures, at the end of the training year. The diagnosis of nocturnal bruxism and the definition of the “psychological component of health” were carried out. Total and effective albumin concentrations were determined in the blood serum with the calculation of the albumin binding reserve, helper T-lymphocytes and killer T-lymphocytes with the calculation of the immunoregulatory index.

Results. After one course, there was an increase in the functional activity of serum albumins, a decrease in the number of episodes of involuntary contractions of the masticatory muscles at night, and an increase in the “psychological component of health” according to SF-36. After six courses of cryotherapy, the functional activity of serum albumins and the initial values of the immunoregulatory index were preserved by the end of the season, and the “psychological component of health” according to SF-36 was increased, while these indicators decreased in the control group. There was also a decrease in the number of episodes of involuntary contractions of the masticatory muscles at night with an increase in their number in the control group of female athletes.

Conclusions. Considering the obtained results, it is possible to recommend the use of whole-body cryotherapy in gymnasts during the preparatory and recovery periods of the annual training cycle in order to increase stress tolerance and prevent psychoemotional overstrain.

Keywords: gymnast; psychoemotional stress; overexertion; prevention; whole-body cryotherapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Результаты, которые демонстрируют спортсмены на соревнованиях, в настоящее время все больше приближаются к пределу человеческих возможностей. Спортсмен не всегда может управлять своими эмоциональными переживаниями, что может стать причиной избыточного нервно-психического напряжения и хронического психоэмоционального стресса [1, 6].

Наиболее выраженное психоэмоциональное напряжение имеет место у спортсменок в таких сложнокоординационных видах спорта, как художественная и эстетическая гимнастика, что связано со спецификой отбора наиболее артистичных и эмоциональных девушек. При этом групповые виды гимнастики характеризуются высокой индивидуальной ответственностью каждой из гимнасток, что на фоне выраженного психоэмоционального напряжения может стать причиной хронического психоэмоционального стресса, неблагоприятно отражающегося на состоянии здоровья гимнасток, эффективности тренировочного процесса и соревновательной деятельности. В связи с этим важной задачей восстановительных процедур на всех этапах подготовки спортсменов сложнокоординационных видов спорта является повышение психической устойчивости.

Согласно данным литературы, бруксизм сна может рассматриваться как клинический симптом, который легко отслеживается и является индикатором стресса [3, 14, 16] и тревожности [4, 21].

Для объективной диагностики бруксизма сна используются аппаратные методы. Показана статистически значимая корреляция между стрессом и индексом бруксизма сна, оцениваемого с помощью прибора Врихо [23]. Связь стресса с уровнем ночного бруксизма у квалифицированных спортсменов была установлена отечественными авторами с использованием прибора BiteStrip [6].

В качестве прогностических критериев риска формирования органических тревожных расстройств на раннем этапе заболевания наряду с другими методами предложено использовать снижение иммунорегуляторного индекса в результате уменьшения количества Т-хелперов-индукторов (CD4⁺-фенотипа) и повышения содержания цитотоксических Т-супрессоров (CD8⁺-фенотипа) [10].

У пациентов с диагностированной эндогенной интоксикацией установлены сдвиги гомеостаза, характерные для хронического стресса [8, 12]. Один из универсальных механизмов реакции организма на увеличение продуктов метаболизма — это образование комплексов различных соединений с альбуминами плазмы крови. Высказана гипотеза, что эндогенная интоксикация является интегральным компонентом патогенеза психических расстройств [11].

Адекватный баланс между стрессом (тренировочная и соревновательная нагрузка, другие жизненные потребности) и восстановлением важен для спортсменов, чтобы постоянно добиваться высоких результатов. Восстановление после трениро-

вок и соревнований представляет сложный процесс и обычно зависит от характера выполняемого упражнения и внешних факторов стресса [17].

Приходится учитывать, что ужесточение антидопингового контроля значительно снизило возможность применения фармакологических и биологически активных препаратов для ускорения восстановления спортсменов. На этом фоне в спортивной медицине все большее внимание уделяется использованию немедикаментозных методов повышения работоспособности и восстановления у спортсменов. Однако это проблема не только спортивной медицины, но и социальная проблема оздоровления нации, на фоне обеспечения снижения фармакологической нагрузки за счет применения немедикаментозных средств оздоровления. К таким методам относится криотерапия [18, 19], безопасность применения которой установлена также у детей и подростков [13].

Общая воздушная криотерапия (ОВКТ) у спортсменов в основном изучается в аспекте восстановления физической работоспособности и лечения при травмах.

Установлено, что после интенсивной физической нагрузки ОВКТ вызывает снижение уровня маркеров повреждения мышц и уменьшение концентрации миостатина на фоне увеличения изокINETической силы мышц [15].

Под действием курсов ОВКТ происходит снижение выраженности тканевой гипоксии и усиление аэробного метаболизма эритроцитов, что дает основание рекомендовать этот метод для повышения выносливости и сопротивляемости к гипоксическому фактору. Происходит улучшение условий микроциркуляции на фоне перестройки периферического звена кровообращения за счет снижения артериального кровотока и тонуса сосудов. Увеличение текучести липидов плазматических мембран клеток крови после курса общей газовой криотерапии может оказывать влияние на структуру и функцию мембранных белков, а также на липид-белковые взаимодействия в мембране. При этом отмечается снижение уровня малонового диальдегида. Происходит длительная стимуляция систем антиоксидантной защиты организма и интенсивности обменных процессов под действием криотерапии [7].

Установлено благоприятное влияние криотерапии на иммунную систему, гормональный и метаболический статус [20].

Биологический эффект криотерапии основан на феномене перекрестной адаптации, когда адаптация к холоду повышает устойчивость организма и к другим стрессорным воздействиям [5].

Сообщается о влиянии ОВКТ на снижение воспалительного процесса и окислительного стресса [24]. Показана эффективность ОВКТ в качестве дополнительной терапии к фармакологическому лечению при депрессии [22].

Однако на фоне широкого изучения влияния криотерапии на физическое восстановление работ, посвященных роли криотерапии в повышении психологической адаптации и стрессоустойчивости спортсменов, недостаточно.

Цель исследования — изучить эффективность введения ОВКТ в тренировочный процесс спортсменов сложнокоординационных видов спорта (на примере групповых видов гимнастики) для повышения стрессоустойчивости и снижения нарушений процессов адаптации в результате нервно-психического перенапряжения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование практически здоровых спортсменок в возрасте от 14 до 16 лет ($14,8 \pm 0,09$ года), специализирующихся в групповых видах гимнастики (эстетическая гимнастика — 23 человека, групповые упражнения художественной гимнастики — 18 человек). Все спортсменки по результатам ежегодного медицинского обследования имели допуск к занятиям спортом. При проведении исследований выполнялись требования Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н*. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Обязательным было получение информированного согласия родителей, тренера и самих гимнасток на публикацию полученных данных без идентификации личности. Процедура рандомизации для разделения гимнасток на экспериментальную и контрольную группы проводилась методом «конвертов». В экспериментальную группу были включены 22 спортсменки, в контрольную — 19.

Дизайн работы состоял из трех исследований на двух этапах.

Первый этап (начало учебно-тренировочного года):

- 1) первый специально-подготовительный период — до воздействия курса ОВКТ;
- 2) первый специально-подготовительный период — после воздействия 10-дневного курса ОВКТ.

* <https://cdnimg.rg.ru/pril/130/47/73/43357.pdf>.

Второй этап (конец учебно-тренировочного года):

3) восстановительный период после завершения соревнований.

Спортсменки экспериментальной группы получали шесть курсов ОБКТ [криосауна ICEQUEEN, производства Российской компании «ГРАНД-Крио» (GRAND-CRYO)] на протяжении одного учебно-тренировочного года (два курса на двух специально-подготовительных периодах перед крупными соревнованиями и четыре курса на четырех восстановительных периодах). Использовалась общепринятая методика. На протяжении 15 с температура газа вокруг тела фиксируется на отметке 110–120 °С, длительность процедуры 120 с.

Спортсменки контрольной группы курс ОБКТ не получали.

Для диагностики нервно-психического перенапряжения проводили комплекс исследований, включающий психологические, стоматологические, иммунологические и биохимические методики.

1. Определение психологического компонента здоровья [методика субъективной оценки качества жизни, связанного со здоровьем SF-36, русифицированная, созданная и рекомендованная Межнациональным центром исследования качества жизни (МЦИКЖ)] [9].

2. Как один из маркеров психоэмоционального стресса у спортсменов рассматривались эпизоды непроизвольных сокращений жевательных мышц ночью (ночной бруксизм) [6, 23]. Для диагностики ночного бруксизма прибор BiteStrip (фирма «Up 2 dent») крепила перед сном на щеке (моторная точка нижней челюсти) сама спортсменка. Утром, после снятия прибора, регистрировалось число непроизвольных сокращений, соответствующее определенной тяжести заболевания: 1-я степень ночного бруксизма — от 74 до 100 [2].

3. В качестве прогностических критериев риска формирования тревожных расстройств на раннем этапе используется снижение иммунорегуляторного индекса [10], отражающего соотношение Т-лимфоцитов хелперов к Т-лимфоцитам киллерам. Определение лимфоцитов хелперов (CD4) и киллеров (CD8) проводили с помощью микролимфоцитотоксического теста с моноклональными антителами к антигенам CD4 и CD8 (фирма «Ortho»).

Хронический стресс сопровождается эндогенной интоксикацией [11, 12]. Один из показателей эндогенной интоксикации — снижение функциональной активности сывороточных альбуминов. В связи с этим для определения адаптационных возможностей организма проводили определение общей (ОКА) и эффективной (ЭКА) концентрации

альбуминов (метод стационарной флуоресцентной спектроскопии с использованием флуоресцентного зонда К-35) с расчетом резерва связывания альбуминов (РСА) ($РСА = ЭКА/ОКА \cdot 100$).

Кровь для лабораторных исследований брали утром, до тренировки из периферической вены в вакуумный контейнер. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью непараметрического метода статистики — *T*-критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под воздействием высоких физических нагрузок образуется повышенное количество метаболитов. Способность организма к их элиминации характеризует адаптационные возможности спортсмена. Функциональная активность сывороточных альбуминов определяет эффективность очистки организма от метаболитов.

Эндогенная интоксикация нарушает адаптивные реакции организма и может быть спровоцирована не только физическим, но и эмоциональным стрессом [11]. Для определения нарушений утилизации продуктов метаболизма был использован интегративный показатель — РСА, характеризующий долю свободных центров альбумина, не заблокированных метаболитами.

Под влиянием 10-дневного курса ОБКТ у 19 спортсменок произошло повышение РСА. Для установления статистической значимости различий до и после эксперимента применялся *T*-критерий Вилкоксона. В данном случае эмпирическое значение *T* попадает в зону значимости: $T_{\text{эмп}} < T_{\text{кр}}$ (0,01) (табл. 1). Таким образом, показано статистически значимое повышение РСА после 10-дневного курса ОБКТ.

У спортсменок контрольной группы в 6 случаях отмечалось незначительное снижение и в 5 случаях незначительное повышение показателя РСА. В данном случае эмпирическое значение *T* попадает в зону незначимости: $T_{\text{эмп}} > T_{\text{кр}}$ (табл. 1). Таким образом, отмечается тенденция сохранения показателей на прежнем уровне.

В связи с тем, что изменения РСА у спортсменок контрольной группы после 10-дневного периода наблюдений не выявлено, можно сделать вывод, что повышение РСА у спортсменок экспериментальной группы обусловлено курсом ОБКТ.

При третьем обследовании спортсменок экспериментальной группы в конце учебно-тренировочного года незначительное снижение РСА было отмечено только у 5 гимнасток. Эмпирическое значение *T* попадает в зону незначимости: $T_{\text{эмп}} > T_{\text{кр}}$ (табл. 2). Можно сделать вывод, что отмечается

Таблица 1 / Table 1

Средние значения резерва связывания альбуминов до и после 10-дневного курса общей воздушной криотерапии в экспериментальной группе спортсменок относительно спортсменок контрольной группы

Average values of the albumin binding reserve before and after a 10-day course of whole-body cryotherapy in the experimental group of female athletes relative to female athletes of the control group

Группа / Group	Резерв связывания альбуминов, % / Albumin binding reserve, %		$T_{\text{эмп}} / T_{\text{кр}}$ ($\sum R_i$)	$T_{\text{кр}} / T_{\text{кр}}$ ($p \leq 0,01$)	p
	1-е обследование / examination 1 M (max–min)	2-е обследование / examination 2 M (max–min)			
Экспериментальная / Experimental ($n = 22$)	90,45 (95–87)	92,52 (96–90)	17,5	55	<0,01
Контрольная / Control ($n = 19$)	91,36 (95–88)	91,31 (94–87)	70	37	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2–8. M — среднее значение; $\sum R_i$ — сумма рангов нетипичных сдвигов; T — критерий Вилкоксона; $T_{\text{эмп}}$ — эмпирическое значение; $T_{\text{кр}}$ — критическое значение при $p < 0,01$ (в соответствии с таблицами критических значений); p — статистическая значимость различий.

Note. M — average value; $\sum R_i$ — the sum of the ranks of atypical shifts; T — Wilcoxon test; $T_{\text{эмп}}$ — an empirical meaning; $T_{\text{кр}}$ — critical value at $p < 0.01$ (in accordance with tables of critical values); p — statistical significance of differences.

Таблица 2 / Table 2

Средние значения резерва связывания альбуминов в начале и конце учебно-тренировочного года у гимнасток экспериментальной группы, проходивших курсы общей воздушной криотерапии, и гимнасток контрольной группы

Average values of the albumin binding reserve at the beginning and the end of the academic-training year in the gymnasts of the experimental group who underwent whole-body cryotherapy courses and the gymnasts of the control group

Группа / Group	Резерв связывания альбуминов, % / Albumin binding reserve, %		$T_{\text{эмп}} / T_{\text{кр}}$ ($\sum R_i$)	$T_{\text{кр}} / T_{\text{кр}}$ ($p \leq 0,01$)	p
	1-е обследование / examination 1 M (max–min)	3-е обследование / examination 3 M (max–min)			
Экспериментальная / Experimental ($n = 22$)	90,45 (95–87)	90,8 (93–89)	79	75	>0,05
Контрольная / Control ($n = 19$)	91,36 (95–88)	89,5 (94–86)	19	37	<0,01

тенденция сохранения показателей на прежнем уровне. Таким образом, у гимнасток экспериментальной группы снижения РСА в конце учебно-тренировочного года не происходит.

В контрольной группе при третьем обследовании выявлено снижение РСА у 12 гимнасток, а повышение — только у двоих. Полученное эмпирическое значение T находится в зоне значимости: $T_{\text{эмп}} < T_{\text{кр}}$ (0,01) (табл. 2). Соответственно, в конце учебно-тренировочного года у гимнасток контрольной группы отмечается снижение РСА, свидетельствующее о нарушении функционирования системы сывороточных альбуминов.

Таким образом, уже после одного курса ОВКТ отмечается снижение уровня метаболитов и уско-

рение процессов детоксикации организма спортсменок [4], что приводит к высвобождению большего числа свободных центров альбуминов, а соответственно к их большей функциональной активности, выражающейся в повышении показателя РСА.

Курсы ОВКТ на протяжении всего годового тренировочного цикла не только снижают уровень психоэмоционального стресса, но и поддерживают функциональную активность системы сывороточных альбуминов, не давая ей опуститься ниже исходного уровня.

Изучение влияния 10-дневного курса ОВКТ на иммунорегуляторный индекс (ИРИ) показал его увеличение в 6 случаях, а снижение — в 10. Эмпирическое значение T попадает в зону незначи-

Таблица 3 / Table 3

Средние значения иммунорегуляторного индекса у гимнасток экспериментальной группы до и после 10-дневного курса общей воздушной криотерапии относительно контрольной группы гимнасток

Average values of the immunoregulatory index in the gymnasts of the experimental group before and after a 10-day course of whole-body cryotherapy relative to the control group of gymnasts

Группа / Group	Резерв связывания альбуминов, % / Albumin binding reserve, %		$T_{\text{эмп}} / T_{\text{кр}}$ ($\sum R$)	$T_{\text{кр}} / T_{\text{сг}}$ ($p \leq 0,01$)	p
	1-е обследование / examination 1 M (max–min)	2-е обследование / examination 2 M (max–min)			
Экспериментальная / Experimental ($n = 22$)	1,18 (1,5–0,9)	1,17 (1,5–1)	89,5	55	>0,05
Контрольная / Control ($n = 19$)	1,15(1,5–1,0)	1,16 (1,4–1,0)	75	37	>0,05

Таблица 4 / Table 4

Средние значения иммунорегуляторного индекса в начале и конце учебно-тренировочного года у гимнасток экспериментальной группы, проходивших курсы общей воздушной криотерапии, и гимнасток контрольной группы

Average values of the immunoregulatory index at the beginning and the end of the academic-training year in gymnasts of the experimental group who underwent whole-body cryotherapy courses and gymnasts of the control group

Группа / Group	Резерв связывания альбуминов, % / Albumin binding reserve, %		$T_{\text{эмп}} / T_{\text{кр}}$ ($\sum R$)	$T_{\text{кр}} / T_{\text{сг}}$ ($p \leq 0,01$)	p
	1-е обследование / examination 1 M (max–min)	3-е обследование / examination 3 M (max–min)			
Экспериментальная / Experimental ($n = 22$)	1,18 (1,5–0,9)	1,2 (1,5–1,0)	70	55	>0,05
Контрольная / Control ($n = 19$)	1,15 (1,5–1,0)	1,0 (1,3–0,8)	22	37	<0,01

мости: $T_{\text{эмп}} > T_{\text{кр}}$ (табл. 3). Статистически значимого снижения ИРИ у гимнасток экспериментальной группы не происходит.

В контрольной группе гимнасток статистически значимых изменений ИРИ также не установлено: $T_{\text{эмп}} > T_{\text{кр}}$ (табл. 3).

В конце учебно-тренировочного года у гимнасток экспериментальной группы незначительное снижение ИРИ отмечено только у 4 спортсменок. Статистически значимой динамики РСА относительно первого обследования у гимнасток экспериментальной группы не произошло (табл. 4). Однако в контрольной группе гимнасток при третьем обследовании снижение показателя ИРИ относительно первого обследования было зарегистрировано у 16 гимнасток. T эмпирическое находится в зоне значимости: $T_{\text{эмп}} < T_{\text{кр}}$ (0,01) (табл. 4), и можно говорить о статистически значимом снижении ИРИ у гимнасток контрольной группы по результатам обследования в конце учебно-тренировочного года.

Это подтверждает данные других исследователей о снижении иммунорегуляторного индекса (ИРИ) под действием стресса [10].

Учет числа эпизодов непроизвольных сокращений жевательных мышц ночью у гимнасток экспериментальной группы показал их статистически значимое снижение уже после одного курса ОБКТ. Полученное T эмпирическое находится в зоне значимости: $T_{\text{эмп}} < T_{\text{кр}}$ (0,01) (табл. 5). В контрольной группе снижения частоты эпизодов непроизвольных сокращений жевательных мышц ночью в среднем по группе гимнасток не произошло, $T_{\text{эмп}} > T_{\text{кр}}$ (табл. 5).

Обследование гимнасток в конце учебно-тренировочного года показало дальнейшее снижение числа эпизодов непроизвольных сокращений жевательных мышц ночью. T эмпирическое находится в зоне значимости: $T_{\text{эмп}} < T_{\text{кр}}$ (0,01). В контрольной группе, напротив, среднее число эпизодов непроизвольных сокращений жевательных мышц ночью

Таблица 5 / Table 5

Средние значения числа эпизодов непроизвольных сокращений жевательных мышц ночью у гимнасток экспериментальной группы до и после 10-дневного курса общей воздушной криотерапии относительно контрольной группы гимнасток

Average values of the number of episodes of involuntary contractions of the masticatory muscles at night in the gymnasts of the experimental group before and after a 10-day course of whole-body cryotherapy relative to the control group of gymnasts

Группа / Group	Резерв связывания альбуминов, % / Albumin binding reserve, %		$T_{\text{эмп}} / T_{\text{кр}}$ ($\sum R_i$)	$T_{\text{кр}} / T_{\text{ст}}$ ($p \leq 0,01$)	p
	1-е обследование / examination 1 M (max–min)	2-е обследование / examination 3 M (max–min)			
Экспериментальная / Experimental ($n = 22$)	32,6 (140–0)	23,3 (110–0)	16	55	<0,01
Контрольная / Control ($n = 19$)	40,1 (135–0)	38,5 (140–0)	67	37	>0,05

Таблица 6 / Table 6

Средние значения числа эпизодов непроизвольных сокращений жевательных мышц ночью в начале и конце учебно-тренировочного года у гимнасток экспериментальной группы, проходивших курсы общей воздушной криотерапии, и гимнасток контрольной группы

Average values of the number of episodes of involuntary contractions of the masticatory muscles at night at the beginning and the end of the academic-training year in the gymnasts of the experimental group who underwent whole-body cryotherapy courses and gymnasts of the control group

Группа / Group	Резерв связывания альбуминов, % / Albumin binding reserve, %		$T_{\text{эмп}} / T_{\text{кр}}$ ($\sum R_i$)	$T_{\text{кр}} / T_{\text{ст}}$ ($p \leq 0,01$)	p
	1-е обследование / examination 1 M (max–min)	3-е обследование / examination 3 M (max–min)			
Экспериментальная / Experimental ($n = 22$)	32,6 (140–0)	21,3 (108–0)	24	55	<0,01
Контрольная / Control ($n = 19$)	40,1 (135–0)	50,4 (130–0)	11,5	37	<0,01

увеличилось. $T_{\text{эмп}}$ эмпирическое находится в зоне значимости: $T_{\text{эмп}} < T_{\text{кр}}$ (0,01) (табл. 6).

Таким образом, по снижению числа эпизодов непроизвольных сокращений жевательных мышц ночью подтверждено положительное влияние курсов ОБКТ на эмоциональное состояние гимнасток и повышение их стрессоустойчивости. У гимнасток контрольной группы в конце года по данному показателю диагностировано нестабильное психоэмоциональное состояние.

При опросе гимнасток установлено, что даже одна процедура ОБКТ улучшала психоэмоциональное состояние — большинство гимнасток (82 %) отмечали улучшение настроения, чувство свежести и легкости уже после первого посещения криосауны.

Для диагностики психоэмоционального перенапряжения использовали неспецифический опросник оценки качества жизни SF-36. В соответствии с результатами анкетирования спортсменок определялся «психологический компонент здоровья»

(Mental Health — МН), включающий средние баллы по шкалам: психическое здоровье; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование; жизненная активность.

После одного курса ОБКТ незначительное снижение показателя «психологический компонент здоровья» по SF-36 отмечено только у 2 гимнасток. $T_{\text{эмп}}$ эмпирическое находится в зоне значимости: $T_{\text{эмп}} < T_{\text{кр}}$ (0,01) (табл. 7), что указывает на повышение «психологического компонента здоровья» качества жизни. При этом у спортсменок контрольной группы существенного изменения «психологического компонента здоровья» за эти 10 дней не произошло, $T_{\text{эмп}} > T_{\text{кр}}$ (табл. 7). Это подтверждает, что именно процедура криотерапии оказала положительное влияние на психоэмоциональное состояние гимнасток.

Анкетирование, проведенное в конце учебно-тренировочного года, показало, что в экспери-

Таблица 7 / Table 7

Средние значения показателя «психологический компонент здоровья» по SF-36 у гимнасток экспериментальной группы до и после 10-дневного курса общей воздушной криотерапии относительно гимнасток контрольной группы

Average values of the “psychological component of health” according to SF-36 in the gymnasts of the experimental group before and after a 10-day course of whole-body cryotherapy relative to the gymnasts of the control group

Группа / Group	Резерв связывания альбуминов, % / Albumin binding reserve, %		$T_{\text{эм}} / T_{\text{эпр}}$ ($\sum R_i$)	$T_{\text{кр}} / T_{\text{ср}}$ ($p \leq 0,01$)	p
	1-е обследование / examination 1 M (max–min)	2-е обследование / examination 2 M (max–min)			
Экспериментальная / Experimental ($n = 22$)	73,7 (84–58)	78,8 (88–69)	12	55	<0,01
Контрольная / Control ($n = 19$)	74,3 (84–61)	75,1 (82–65)	81	37	>0,05

Таблица 8 / Table 8

Средние значения показателя «психологический компонент здоровья» по SF-36 в начале и конце учебно-тренировочного года у гимнасток экспериментальной группы, проходивших курсы общей воздушной криотерапии и гимнасток контрольной группы

Average values of the “psychological component of health” according to SF-36 at the beginning and the end of the training year in gymnasts of the experimental group who underwent courses of whole-body cryotherapy and gymnasts of the control group

Группа / Group	Резерв связывания альбуминов, % / Albumin binding reserve, %		$T_{\text{эм}} / T_{\text{эпр}}$ ($\sum R_i$)	$T_{\text{кр}} / T_{\text{ср}}$ ($p \leq 0,01$)	p
	1-е обследование / examination 1 M (max–min)	3-е обследование / examination 3 M (max–min)			
Экспериментальная / Experimental ($n = 22$)	73,7 (84–58)	77,0 (83–60)	31,5	55	<0,01
Контрольная / Control ($n = 19$)	74,3 (84–61)	68,7 (80–55)	16	32	<0,01

ментальной группе гимнасток «психологический компонент здоровья» значительно повысился относительно первого обследования, а в контрольной группе, напротив, снизился (табл. 8).

Таким образом, установлено положительное влияние ОБКТ на такие психологические показатели самооценки качества жизни, как жизнеспособность, социальное функционирование, влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, оценка психического здоровья. Причем положительное влияние установлено уже после первого курса ОБКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования установлено, что повышение стрессоустойчивости и снижение психоэмоционального напряжения под действием процедуры ОБКТ у гимнасток проявлялось в по-

вышении связывающей способности сывороточных альбуминов, стабилизации иммунорегуляторного индекса, уменьшении числа эпизодов непроизвольных сокращений жевательных мышц ночью и повышении «психологического компонента здоровья» по SF-36.

В связи с этим ОБКТ можно рекомендовать гимнасткам для применения в подготовительный и восстановительный периоды годового тренировочного цикла с целью повышения стрессоустойчивости и профилактики психоэмоционального перенапряжения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимова Л.И., Архангельская И.А., Аулик И.В., и др. Детская спортивная медицина. Руководство для врачей, 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 560 с. [Abrosimova LI, Arhangel'skaja IA,

- Aulik IV, et al. Detskaja sportivnaja medicina. Rukovodstvo dlja vrachej, izd. 2, pererab. i dop. Moscow: Meditsina, 1991. 560 p. (In Russ.)]
2. Антонова И.Н. Диагностика бруксизма: новые возможности // Пародонтология. – 2006. – № 4. – С. 54–56. [Antonova IN. Bruxism diagnostic: new resources. *Parodontologiya*. 2006;(4):54-56. (In Russ.)]
 3. Исаев Д.Н. Детская медицинская психология: психологическая педиатрия. – СПб: Речь, 2004. – 384 с. [Isaev DN. Detskaja medicinskaja psihologija: psihologicheskaja pediatrija. Saint Petersburg: Rech, 2004. 384 p. (In Russ.)]
 4. Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей: психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. – СПб.: Речь, 2005. – 400 с. [Isaev DN. Jemocional'nyj stress. Psihosomaticheskie i somatopsihicheskie rasstrojstva u detej: psihosomaticheskie i somatopsihicheskie rasstrojstva u detej. Saint Petersburg: Rech, 2005. 400 p. (In Russ.)]
 5. Кузнецов Д.С., Ивахненко Д.В., Кетова Е.С., Дорохов Е.В. Влияние тотальной криотерапии на динамику сердечного ритма и артериального давления здорового человека // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 59–60. [Kuznetsov D, Ivakhnenko D, Ketova E, Dorokhov E. Effect of total cryotherapy on the dynamics of the heart rate and blood pressure of a healthy person. *The journal of scientific articles health and education millennium*. 2017;19(2):59-60. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-2-59-60>
 6. Кузьмин Д.В., Беглов М.В., Антонова И.Н., Кузьмина Е.Г. Ночной бруксизм как маркер нарушения психологической адаптации у спортсменов // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2018. – № 5. – С. 368–372. [Kuzmin DV, Beglov MV, Antonova IN, Kuzmina EG. Night bruxism as a marker of violations of psychological adaptation for athletes. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2018;(5):368-372. (In Russ.)]
 7. Левин М., Малькевич Л., Данилова Л. Криотерапия: состояние и перспективы // Наука и инновации. – 2018. – № 4. – С. 72–75. [Levin M, Malkevich L, Danilova L. Cryotherapy: current state and prospects. *Science and Innovation*. 2018;(4):72-75 (In Russ.)]
 8. Мамайчук И.И. Психологическая помощь детям и подросткам с соматическими заболеваниями // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 1. – С. 107–118. [Mamaychuk II. Psychological help for children and adolescents with somatic diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(1):107-118 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED51107-118>
 9. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Нева, – М.: Олма-Пресс Звездный мир, 2002. [Novik AA, Ionova TI. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine. Saint Petersburg: Neva, Moscow: Olma-Press Zvezdnyj mir Pulk., 2002. (In Russ.)]
 10. Патент РФ на изобретение RU2712915C1/03.02.2020. Бюл. № 4. Никитина В.Б., Рудницкий В.А., Белокрылова М.Ф., и др. Способ прогнозирования риска формирования органического тревожного расстройства. [Patent RUS RU2712915C1/03.02.2020. Byul. № 4. Nikitina VB, Rudnickij VA, Belokrylova MF, et al. Sposob prognozirovaniya riska formirovaniya organicheskogo trevozhnogo rasstrojstva. (In Russ.)]
 11. Узбеков М.Г. Эндогенная интоксикация и ее роль в патогенетических механизмах психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т. 29. – № 4. – С. 14–20. [Uzbekov MG. Endogenous intoxication and its role in pathogenetic mechanisms of mental disorders. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2019;29(4):14-20. (In Russ.)]
 12. Уракова Т.Ю., Лысенкова Н.С. Эндогенная интоксикация и адаптационные возможности у пациентов с ожирением // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – № 5. – С. 39–45. [Urakova TJu, Lysenkova NS. Jendogennaja intoksikacija i adaptacionnye vozmozhnosti u pacientov s ozhireniem. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2009;(5):39-45. (In Russ.)] Дата обращения: 11.03.2021. Доступ по ссылке: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=149>.
 13. Хан М.А., Тальковский Е.М., Прикул В.Ф., и др. Применение криотерапии в педиатрии // Физиотерапевт. – 2019. – № 4. – С. 45–51. [Khan MA, Talkovsky EM, Prikuls VF, et al. The use of cryotherapy in pediatrics. *Physiotherapist*. 2019;(4):45-51 (In Russ.)]
 14. de Lima Bach S, Moreira FP, Goettems ML, et al. Salivary cortisol levels and biological rhythm in schoolchildren with sleep bruxism. *Sleep Med*. 2019;54:48-52. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.09.031>
 15. Jaworska J, Rodziewicz-Flis E, Kortas J, et al. Short-Term Resistance Training Supported by Whole-Body Cryostimulation Induced a Decrease in Myostatin Concentration and an Increase in Isokinetic Muscle Strength. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15):5496. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155496>
 16. Karakoulaki S, Tortopidis D, Andreadis D, Koidis P. Relationship Between Sleep Bruxism and Stress Determined by Saliva Biomarkers. *Int J Prosthodont*. 2015;28(5):467-474. <https://doi.org/10.11607/ijp.4296>
 17. Kellmann M, Bertollo M, Bosquet L, et al. Recovery and Performance in Sport: Consensus Statement. *Int J Sports Physiol Perform*. 2018;13(2):240-245. <https://doi.org/10.1123/ijspp.2017-0759>

18. Kwiecien SY, McHugh MP, Howatson G. Don't Lose Your Cool With Cryotherapy: The Application of Phase Change Material for Prolonged Cooling in Athletic Recovery and Beyond. *Front Sports Act Living*. 2020;2:118. <https://doi.org/10.3389/fspor.2020.00118>
19. Kwiecien SY, O'Hara DJ, McHugh MP, Howatson G. Prolonged cooling with phase change material enhances recovery and does not affect the subsequent repeated bout effect following exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(2):413-423. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04285-5>
20. Nasi M, Bianchini E, Lo Tartaro D, et al. Effects of whole-body cryotherapy on the innate and adaptive immune response in cyclists and runners. *Immunol Res*. 2020;68(6):422-435. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09165-1>
21. Oliveira MT, Bittencourt ST, Marcon K, et al. Sleep bruxism and anxiety level in children. *Braz Oral Res*. 2015;29(1):24. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0024>
22. Rymaszewska J, Lion KM, Pawlik-Sobecka L, et al. Efficacy of the Whole-Body Cryotherapy as Add-on Therapy to Pharmacological Treatment of Depression. *Randomized Controlled Trial Front Psychiatry*. 2020;9(11):522. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00522>
23. Saczuk K, Lapinska B, Wilmont P, et al. Relationship between Sleep Bruxism, Perceived Stress, and Coping Strategies. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3193. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173193>
24. Stanek A, Romuk E, Wielkoszyński T, et al. Decreased lipid profile and oxidative stress in healthy subjects who underwent whole-body cryotherapy in closed cryochamber with subsequent kinesiotherapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:7524878. <https://doi.org/10.1155/2019/7524878>

◆ Информация об авторах

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

Назар Джуманазарович Мамиев — ассистент, кафедра госпитальной терапии и эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nazarmamiev1986@yandex.ru.

Юлия Борисовна Семенова — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ulasema@rambler.ru.

Екатерина Борисовна Карповская — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: karpovskaya@yandex.ru.

◆ Information about the authors

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

Nazar D. Mamiev — Assistant Professor, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nazarmamiev1986@yandex.ru.

Yuliya B. Semenova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ulasema@rambler.ru.

Ekaterina B. Karpovskaya — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: karpovskaya@yandex.ru.



ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

© И.А. Горланов, Л.М. Леина, Ю.Л. Скородок, И.Р. Милявская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горланов И.А., Леина Л.М., Скородок Ю.Л., Милявская И.Р. Поражение кожи при эндокринных заболеваниях у детей // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 53–64. <https://doi.org/10.17816/PED12253-64>

Поступила: 02.02.2021

Одобрена: 22.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

Эндокринные заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет, синдром Кушинга, гипотиреоз и гипертиреоз, акромегалия и гиперандрогения, у детей и подростков нередко проявляются и изменениями со стороны кожи. Более того, кожные симптомы могут быть маркером системных, в данном случае эндокринных и метаболических, болезней. Ожирение и диабет — это хронические заболевания, которые распространены по всему миру и поражают несколько органов, включая кожу. Хотя оба заболевания чаще встречаются у взрослых, их распространенность среди детей возрастает. По данным Всемирной организации здравоохранения, 20 % детей и подростков в Европе имеют избыточный вес, а треть из них страдают ожирением. Кожные проявления, вызванные или усугубляемые ожирением и диабетом, разнообразны и обычно имеют некоторую связь со временем, прошедшим с начала заболевания. К дерматозам, ассоциированным с сахарным диабетом и ожирением, относятся мягкие фибромы, черный акантоз, стрии, ксероз, фолликулярный гиперкератоз, подошвенный гиперкератоз, грибковые и бактериальные инфекции кожи, кольцевидная гранулема, липоидный некробиоз. У больных ожирением чаще, чем в контрольной группе, встречается псориаз и атопический дерматит. При патологии щитовидной железы развиваются такие заболевания, как алопеция, претибиальная микседема, крапивница и некоторые другие. Гиперандрогения (синдром поликистозных яичников) сопровождается такими поражениями кожи, как вульгарные угри, гирсутизм, андрогенная алопеция, черный акантоз (*acanthosis nigricans*). Этот литературный обзор посвящен основным кожным синдромам, сопровождающим эндокринную патологию у детей и подростков. Информация о подобных клинических ассоциациях может облегчить педиатрам и эндокринологам своевременную диагностику и лечение при эндокринных заболеваниях и тем самым предотвратить отдаленные неблагоприятные последствия.

Ключевые слова: ожирение; сахарный диабет; гипотиреоз; гипертиреоз; синдром Кушинга; гирсутизм; кожные проявления.

CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF ENDOCRINE DISEASES IN CHILDREN

© I.A. Gorlanov, L.M. Leina, Yu.L. Skorodok, I.R. Milyavskaya

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

Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorlanov IA, Leina LM, Skorodok YuL, Milyavskaya IR. Cutaneous manifestations of endocrine diseases in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):53-64. <https://doi.org/10.17816/PED12253-64>

Received: 02.02.2021

Revised: 22.03.2021

Accepted: 23.04.2021

Endocrine diseases such as obesity, diabetes mellitus, Cushing's syndrome, hypothyroidism and hyperthyroidism, acromegaly and hyperandrogenism in children and adolescents are often manifested by changes in the skin. Moreover, skin symptoms can be a marker of systemic, in this case, endocrine and metabolic diseases. Obesity and diabetes are chronic diseases that affect people all over the world, and their incidence is increasing in both children and adults. Clinically, they affect a number of organs, including the skin. The cutaneous manifestations caused or aggravated by obesity and diabetes are varied and usually bear some relation to the time that has elapsed since the onset of the disease. They include acrochordons, acanthosis nigricans, striae, xerosis, keratosis pilaris, plantar hyperkeratosis, fungal and bacterial skin infections, granuloma annulare, necrobiosis lipoidica. In obese patients, psoriasis and atopic dermatitis are more common than in the control group. With the pathology of the thyroid gland, diseases such as alopecia, pretibial myxedema, urticaria, and some others develop. Hyperandrogenism (polycystic ovary syndrome) is accompanied by skin lesions such as acne vulgaris,

hirsutism, androgenic alopecia, acanthosis nigricans. This literature review focuses on the main skin syndromes accompanying endocrine pathology in children and adolescents. Information about such clinical associations can make it easier for pediatricians and endocrinologists to diagnose and treat endocrine diseases in a timely manner and, thereby, prevent long-term adverse consequences.

Keywords: obesity; diabetes mellitus; hypothyroidism; hyperthyroidism; Cushing's syndrome; hirsutism; skin manifestations.

ВВЕДЕНИЕ

Дерматологи нередко наблюдают различные изменения на коже, свойственные тем или иным эндокринным заболеваниям. Выявление эндокринопатии очень важно, так как пациенты смогут получать патогенетическое, а не симптоматическое лечение. Заболевания обмена веществ и желез внутренней секреции, при которых встречается поражение кожи, включают: ожирение, сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, синдром Кушинга, акромегалию, гиперандрогению и др.

Кожные проявления диабета и ожирения напрямую связаны с возрастом начала, продолжительностью и тяжестью основного заболевания.

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) представляет собой гетерогенную группу расстройств, характеризующихся повышенным уровнем сахара в крови и нарушением липидного и углеводного обмена. Классифицируется сахарный диабет в соответствии с патогенезом как тип 1 (СД1) или тип 2 (СД), и каждый тип имеет определенные клинические характеристики. Осложнения, связанные с СД, имеют многофакторное происхождение и возникают в результате биохимических, структурных и функциональных нарушений. Около 30 % взрослых пациентов с диабетом будут иметь кожные проявления в какой-то момент своей жизни; сроки варьируют в зависи-

мости от типа диабета, возраста пациента и длительности заболевания. Дети не являются исключением. В педиатрической популяции встречается преимущественно СД1, со средним возрастом манифестации 8 лет. В связи с растущей распространенностью ожирения и инсулинорезистентности выявляемость СД2 также возросла, главным образом, у детей старше 10 лет [6, 7, 10, 26].

В 1985 г. была предложена классификация, которая различает кожные заболевания, вызванные диабетом, связанные с диабетом или инсулиновой терапией, а также кожные проявления инсулинорезистентности [10] (см. таблицу).

Изменения кожи, вызванные диабетом. Высокий уровень глюкозы крови и повреждение сосудистых и нервных структур, характерные для диабета, вызывают такие изменения и заболевания кожи, как ксероз, фолликулярный гиперкератоз, рубеоз, инфекции, ограниченная подвижность суставов, микроангиопатия и нейропатия.

Ксероз, или сухость кожи, — один из самых ранних и наиболее распространенных симптомов диабета и встречается у 22 % пациентов с СД1 [6, 44]. Интересно, что даже при отсутствии клинически очевидного ксероза кожа пациентов с диабетом демонстрирует аномальную десквамацию и пониженную эластичность, а также увеличение толщины, что может способствовать снижению ее эластичности.

Таблица / Table

Кожные проявления у детей с диабетом
Cutaneous manifestations in children with diabetes

Изменения кожи, вызванные диабетом / Skin changes caused by diabetes	Кожные заболевания, связанные с диабетом / Skin conditions associated with diabetes	Изменения кожи, связанные с резистентностью к инсулину / Skin changes associated with insulin resistance	Осложнения инсулинотерапии / Complications of insulin therapy
• Ксероз / Xerosis • Фолликулярный гиперкератоз / Follicular hyperkeratosis • Инфекции грибковые и бактериальные / Fungal and bacterial infections • Микроангиопатии и нейропатии / Microangiopathies and neuropathies	• Кольцевидная гранулема / Granuloma annulare • Липоидный некробиоз / Necrobiosis lipidica • Диабетическая стопа / Diabetic dermopathy • Ониходистрофия / Onychodystrophy • Витилиго / Vitiligo	• Черный акантоз / Acanthosis nigricans • Акрохордоны / Akrochordone • Угри, себорея / Acne, seborrhea	• Липоатрофия и липогипертрофия / Lipoatrophy and lipohypertrophy • Рубцы / Scarring • Пузыри / Blisters

Утолщение кожи клинически подразделяется на три категории: доброкачественное утолщение кожи, склеродермоподобный синдром и склередема Бушке. Считается, что утолщение кожи при сахарном диабете является следствием аномального гликирования коллагена во время эпизодов гипергликемии или пролиферации коллагена, вызванной избытком инсулина. Конечности представляются наиболее уязвимыми в отношении доброкачественного утолщения кожи у пациентов с диабетом, что тесно связано с последующим ограничением подвижности суставов. Даже в отсутствие видимых изменений, увеличение толщины кожи может быть доказано с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) [10].

Фолликулярный гиперкератоз (keratosis pilaris) — распространенное (11,7 %) состояние пациентов старше 10 лет, страдающих СД1. Клинические проявления включают грубые фолликулярные папулы и эритему, расположенные преимущественно на разгибательных поверхностях рук и ног, иногда на лице, ягодицах и туловище. Keratosis pilaris имеет тенденцию к обострению зимой и уменьшению проявлений в летние месяцы.

Так называемое *покраснение лица диабетиков* (Rubeosis faciei diabeticorum) — характерная сыпь на лице, обнаруживаемая у части пациентов, — вызвана расширением мелких сосудов на щеках, вероятно, в результате диабетической микроангиопатии [41]. Распространенность этого состояния увеличивается с длительностью заболевания и чаще встречается у пациентов с СД2 (51 %), чем у детей с СД1 (7 %) [44].

Ограниченная подвижность суставов, также называемая диабетической артропатией, — самое клинически очевидное долговременное осложнение СД1 в детском возрасте [30]. Характеризуется бессимптомной двусторонней контрактурой суставов пальцев кистей (хайропатия), связанной с восковым утолщением кожи. В более тяжелых случаях в процесс вовлекаются шейный отдел позвоночника, крупные суставы конечностей, стопы. По-видимому, это результат неферментативного гликирования коллагена, что приводит к образованию нерастворимого сшитого коллагена, вызывающего ригидность в дерме и суставах. Частота этого осложнения (2,3–30 %) [10, 44] повышается с длительностью СД1 (более 5 лет), возрастом (развивается, как правило, в препубертатном и пубертатном возрасте), снижается благодаря улучшению гликемического контроля [5, 6]. Вслед за первыми проявлениями заболевание прогрессирует в течение нескольких месяцев или лет, после чего наблюдается стабилизация патологического процесса [41].

Пациенты с ограниченной подвижностью суставов имеют повышенный риск развития других микрососудистых осложнений диабета, особенно ретинопатии и нейропатии.

Инфекции. Хорошо известно, что больные диабетом подвержены тяжелым, рецидивирующим и атипичным инфекциям. Диабет вызывает такие изменения в иммунной системе, как уменьшение хемотаксиса лейкоцитов и фагоцитоза, значительный дефицит иммунного ответа вследствие нарушения сосудистой реакции, что способствует возникновению инфекций и задержке их разрешения [36]. У детей с диабетом наиболее часто встречается кандидоз, реже — дерматофитии. При этом какой-либо ассоциации с вирусными заболеваниями кожи отмечено не было. Кандидозная инфекция в форме вульвовагинита, баланита, углового хейлита встречается у пациентов с диабетом чаще, чем в популяции [6, 44]. На долю кандидозного вульвовагинита приходится до 56 % случаев инфекции наружных половых органов у девочек в возрасте 2–15 лет с СД [10]. Среди бактериальных инфекций преобладают стафило- и стрептодермии, при этом стафилококковые инфекции чаще возникают у пациентов с СД1, чем с СД2 [37, 38]. Фолликулит и импетиго являются наиболее распространенными инфекциями у носителей стафилококка.

Микроангиопатия и нейропатия. Влияние диабета на сосудистую и нервную систему проявляется постепенно, поскольку связано со структурными изменениями тканей вследствие хронической гипергликемии, а также ишемии. Микроангиопатии обнаруживаются чаще в течение второго десятилетия жизни; связаны с пониженной эластичностью и нарушением эндотелиальной функции периферических артерий [6]. Поражение нижних конечностей включает гипотермию, дистрофию ногтей, пятнистый цвет кожи, выпадение волос на ногах. Другие проявления — ангидроз (результат тяжелой сосудистой или вегетативной дисфункции), плохое заживление ран из-за сосудистой недостаточности и невропатии. Наиболее тяжелое поражение нижних конечностей при диабете, так называемая диабетическая стопа, встречается обычно у пожилых пациентов, однако у подростков и молодых людей можно выявить изменения, предрасполагающие к развитию диабетической стопы: мозоли, вросшие ногти, волдыри, сухость, гипотермию, дистрофию кожи. Очень важно, чтобы эти предрасполагающие факторы были определены, а превентивные меры приняты [30].

Заболевания кожи, которые встречаются чаще у больных диабетом. Существует группа расстройств неизвестного происхождения, которые связаны с диабетом или чаще встречаются

у пациентов с диабетом. Это липоидный некробиоз, кольцевидная гранулема, диабетическая дермопатия.

Липоидный некробиоз — редкое заболевание даже среди лиц с сахарным диабетом, более распространенное у женщин, чем у мужчин и взрослых по сравнению с детьми (0,3 и 0,06 % соответственно) [10].

Между тем M.D. Pavlović в 2007 г. обнаружил липоидный некробиоз у 2,3 % пациентов с СД1 и не подтвердил существенной связи поражения кожи с возрастом, длительностью заболевания или метаболическим контролем [44]. Клинически липоидный некробиоз проявляется в виде двусторонних, бессимптомных, желто-оранжевых или красно-коричневых бляшек, расположенных симметрично на нижних конечностях (часто на передней стороне голени), в отдельных случаях — на верхних конечностях. Характерными гистологическими признаками являются нейтрофильный некротический васкулит на ранних стадиях, аморфная дегенерация и гиалинизация кожного коллагена (некробиоз) на поздних стадиях. Лечение заключается в хорошем контроле уровня глюкозы в крови.

Кольцевидная гранулема — это доброкачественное воспалительное заболевание, характеризующееся дегенерацией соединительной ткани и преимущественно гистиоцитарным воспалительным инфильтратом. Хотя происхождение этого состояния остается плохо изученным, у взрослых наблюдается заметная связь с некоторыми системными заболеваниями, в частности ревматическими и диабетом. У детей таких ассоциаций отмечено не было, но в литературе имеются данные об отдельных случаях кольцевидной гранулемы при диабете у детей [36]. Кольцевидная гранулема может встречаться в любом возрасте, но, в целом, чаще наблюдается у детей и подростков. В детском возрасте наиболее распространенные клинические варианты — это локализованные и подкожные формы. Локализованная кольцевидная гранулема имеет вид бледно-розовых папул, плотных и гладких на ощупь. Папулы сливаются в одну или несколько кольцевидных бляшек, вокруг слегка вдавленного бледного центра [10, 36].

У некоторых пациентов кольцевидная гранулема может сосуществовать с липоидным некробиозом. Их гистологическое сходство вынуждает некоторых исследователей полагать, что кольцевидная гранулема является ранней фазой липоидного некробиоза. Лечение часто не требуется, так как большая часть высыпаний проходит самопроизвольно, в течение двух лет.

Диабетическая дермопатия — наиболее распространенное кожное проявление диабета у взрослых (9–55 %), и относительно редкое — у детей. Она представляет собой четко определенные, слегка с отступом, светло-коричневые атрофические пятна, обычно менее 1 см в диаметре. Участки поражения локализуются обычно на передней поверхности голеней, латеральных сторонах лодыжек, реже на бедрах и руках, двусторонние или асимметричные. Хотя этиология и патогенез этого состояния плохо изучены, известно, что клинические проявления обусловлены отложениями гемосидерина и меланина в дерме. Гистологическая картина в эпидермисе включает атрофию, умеренный гиперкератоз и различную степень базальной пигментации. В папиллярной дерме выявляют телеангиэктазии, пролиферацию фибробластов и отек, а также гиалиновую микроангиопатию, экстравазированные эритроциты, отложения гемосидерина и умеренный периваскулярный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, гистиоцитов и, что характерно, плазматических клеток [10, 36].

Подобная дермопатия требует исключения СД, потому что тесно связана с диабетом и специфична для него. Наличие дермопатии у пациентов с диагностированным диабетом является показателем того, что заболевание плохо контролируется [37].

Витилиго. По данным литературы, витилиго встречается у 1–7 % пациентов с диабетом (и только у 0,2–1 % населения в целом), а диабет — у 0,6 % пациентов с витилиго [30, 35]. Витилиго, ассоциированное с диабетом, нередко протекает в генерализованной форме, устойчивой к лечению [30].

Кожные проявления синдрома резистентности к инсулину. В последние годы растущая распространенность синдрома инсулинорезистентности и общемировое увеличение частоты СД2 вызывают обеспокоенность. Резистентность к инсулину — это состояние, при котором определенное количество инсулина не вызывает ожидаемого биологического ответа, за чем следует компенсаторная гиперинсулинемия для поддержания нормального уровня глюкозы и липидного гомеостаза [45]. Резистентность к инсулину является фактором риска диабета, а также заболеваний сердца и центральной нервной системы. Наиболее распространенными кожными проявлениями резистентности к инсулину являются акрохордоны и acanthosis nigricans (черный акантоз). Эти нарушения наблюдаются у одной трети пациентов.

Acanthosis nigricans (черный акантоз) — наиболее распространенный ранний признак синдрома

ожирения и/или инсулинорезистентности у детей [10, 51, 53]. Этиология и патогенез черного акантоза окончательно не выяснены, однако имеются сведения, указывающие на участие в этом процессе инсулина. Повышенная пролиферация клеток эпидермиса при черном акантозе четко ассоциирована с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, был выявлен повышенный уровень инсулина в плазме у 74 % пациентов с ожирением и черным акантозом [25]. Acanthosis nigricans может развиваться под влиянием избыточно производимого печенью инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), вследствие гиперинсулинемии. Рецепторы ИФР-1 экспрессируются на базальных кератиноцитах и фибробластах и стимулируются при подобных пролиферативных состояниях [36]. Вначале обычно появляется гиперпигментация, позднее сопровождающаяся гипертрофией кожи, дальнейшим усилением ее окраски, папилломатозом. Наиболее часто процесс локализуется в подмышечных впадинах, на задней и боковой поверхностях шеи, в области наружных половых органов, внутренней поверхности бедер (рис. 1).

Акрохордон (мягкая фиброма, фиброэпителиальный полип) — доброкачественные пролиферативные образования на коже. Они представляют собой мягкие папулы на ножках коричневатого или телесного цвета, чаще всего располагаются в подмышечных впадинах, паховых областях, на шее. Предрасполагающими факторами считают механическое трение, эндокринные нарушения, вирус папилломы человека (ВПЧ). Инфицирование ВПЧ начинается с инокуляции вируса в жизнеспособный эпидермис в местах его повреждения, а дальнейшее распространение инфекции происходит в результате аутоинокуляции [53].

Другие проявления на коже включают keratosis pilaris, гирсутизм и признаки гиперандрогении — угри и себорею, которые усиливаются при наличии ожирения.

Нарушения в коже, связанные с инсулиновой терапией. Сведения о распространенности кожных осложнений, вызванных инъекцией инсулина, разнятся: в одном исследовании липогипертрофия была обнаружена в 1,8 % случаев, но авторы двух других исследований сообщили о липоатрофии у 29 % и липогипертрофии у 48 % пациентов [10, 30]. Отказ от ротации мест инъекций считают независимым фактором риска развития липогипертрофии [6].

Другими постинъекционными изменениями кожи могут быть покраснение, везикулярные высыпания, местная инфекция. По данным литературы,

наиболее частыми осложнениями постоянной подкожной инфузии инсулина (помповой инсулинотерапии) у детей были рубцы (менее 3 мм), эритема, подкожные узелки, липогипертрофия.

Ожирение

Ожирение — гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме. По данным литературы, в последние годы в популяции наблюдается рост численности таких пациентов [47]. Ожирение ассоциируется не только с увеличением риска развития таких тяжелых заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз и гипертоническая болезнь, но и участвует в развитии широкого спектра дерматологических заболеваний, как у взрослых, так и у детей [1, 2, 47, 49, 53]. Поскольку оценить количество жировой ткани сложно, для диагностики ожирения используют индекс массы тела (ИМТ) — отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. ИМТ коррелирует с количеством жировой ткани в организме как у взрослых, так и у детей (при оценке с учетом пола и возраста у последних). У пациента с ИМТ выше 95-го перцентиля, или 2 SDS (standard deviation score), диагностируют ожирение, с ИМТ, соответствующем 85–95-му перцентилю, или 1–2 SDS, — избыточную массу тела [6]. Хотя точная распространенность кожных проявлений ожирения неизвестна, было показано, что они напрямую связаны с тяжестью и продолжительностью метаболических расстройств. Кроме того, вероятность дерматологических заболеваний повышает сочетание ожирения с диабетом и/или синдромом инсулинорезистентности [10, 53].

Ожирение оказывает влияние на физиологические процессы, протекающие в коже, включая воздействие на ее барьерную функцию, функционирование сальных и потовых желез, лимфатическую и коллагеновую структуру кожи, заживление ран, микроциркуляцию и подкожно-жировую клетчатку [33, 42].

G. Yosipovitch и соавт. [53] классифицировали изменения кожи при ожирении (адаптировано для детей):

Заболевания, связанные с инсулинорезистентностью:

- инсулинорезистентный синдром;
- acanthosis nigricans;
- акрохордоны;
- keratosis pilaris;
- акне;
- гирсутизм.

Заболевания, связанные с механическим воздействием на кожу:

- подошвенный гиперкератоз;
- стрии.

Инфекционные заболевания:

- интертриго;
- кандидоз;
- дерматофитии;
- фолликулит.

Воспалительные заболевания:

- псориаз;
- гидраденит.

По данным последних исследований, у большинства пациентов с ожирением наблюдаются подошвенный гиперкератоз (47 %), стрии (68 %), акрохордон (48 %), интертриго (44 %), реже acanthosis nigricans [12, 18]. Псориаз у больных с ожирением выявляют в 5 раз чаще, чем в контрольной группе [12, 21].

В одном из последних исследований участвовали 40 пациентов с избыточной массой тела и 25 пациентов с ожирением в возрасте от 7 до 15 лет; контрольную группу составили 30 детей с нормальной массой тела. Акрохордоны были выявлены у 40 % пациентов с ожирением и у 2,5 % с избыточной массой тела, стрии — у 32 и 22,5 % соответственно, подошвенный гиперкератоз наблюдался только у пациентов с ожирением (20 %).

Подковообразный подошвенный гиперкератоз, располагающийся на задней части подошвы был самым частым кожным проявлением у пациентов, чей вес превышал более чем 176 %, его можно рассматривать как физиологический ответ на механическую травму [11, 18].

Стрии (растяжки) — своеобразная форма атрофии кожи, преимущественно в местах ее наибольшего растяжения. Обычно стрии располагаются симметрично на бедрах (73 %), плечах (42 %), животе (30 %), реже груди и ягодицах [24]. Имеют длину от 1–1,5 до 8–10 см, ширину от 1–2 до 5–6 мм; расположены вровень с кожей, либо имеют втянутый рельеф (рис. 2).

Цвет стрий постепенно, в течение нескольких месяцев, меняется от ярко-розового, иногда даже фиолетового, до белесого, с перламутровым оттенком. Следует отметить, что стрии возникают не только при ожирении, но и при таких состояниях, как беременность, синдром Кушинга, а также при лечении топическими кортикостероидами. В литературе отмечено, что стрии у лиц с ожирением не столь широкие и атрофичные, как у пациентов с синдромом Кушинга [8]. Точный патогенез стрий не выяснен, однако в их развитии опреде-

ленную роль могут играть механические, гормональные и генетические факторы [18].

Keratosis pilaris (фолликулярный гиперкератоз) представляет собой мелкие фолликулярные папулы (величиной с булавочную головку, с пушковым волосом на поверхности), локализующиеся обычно на разгибательных поверхностях плеч и бедер. Вокруг папул может быть гиперемизированный венчик. При поглаживании области кератоза наблюдается симптом «терки» или «наждачной бумаги» [52]. Помимо ожирения, фолликулярный гиперкератоз наблюдается при синдроме Кушинга, сахарном диабете, гипотиреозе. Было высказано предположение, что резистентность к инсулину может, в том числе, играть роль в развитии keratosis pilaris [53].

Добавим, что гиперинсулинемия (как следствие инсулинорезистентности) увеличивает выработку андрогенов и снижает продукцию печенью глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), что, в свою очередь, может способствовать развитию акне, гирсутизма, андрогенной алопеции [17, 47].

Ожирение увеличивает частоту возникновения кожных инфекций, таких как кандидоз, дерматофитии, бактериальные инфекции. Хотя инфекционные дерматозы не специфичны для ожирения, заболеваемость кожными инфекциями у пациентов с избытком веса выше, чем у лиц с нормальной массой тела [18].

Излюбленным местом инфекций становятся кожные складки, где вначале возникают банальные опрелости. Такие особенности кожи тучных пациентов, как глубокие складки, гипергидроз, механическое трение, создают благоприятную среду для нарастающей мацерации и последующего инфицирования [18].

Последние данные литературы демонстрируют значительно более высокую распространенность ожирения среди больных псориазом, чем в общей популяции [9, 13, 20, 32]. Ключевым остается вопрос: что первично, псориаз или ожирение? В литературе представлены катamnестические данные 557 пациентов с псориазом, показавшие, что у пациентов с ожирением до 18 лет риск развития псориаза не выше, чем у пациентов без ожирения, но в дальнейшем у заболевших псориазом появляется и ожирение (рис. 3) [22].

Исследования показали, что значение ИМТ находится в прямой связи с длительностью течения псориаза [46]. Возможно, недостаточная физическая активность пациентов с псориазом, связанная с косметологическим дефектом, либо артропатией, предрасполагает к развитию ожирения. Данные литературы показывают, что в семьях пациентов

с псориазом чаще, чем в контрольной группе, встречались ожирение, гиперлипидемия, гипертония, диабет, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников [34, 35, 50, 52]. Результаты исследований показали, что пациенты с псориазом чаще имели избыточную массу тела по сравнению с детьми контрольной группы — 37,9 и 20,5 % соответственно [43]. По их данным, начало ожирения в детском возрасте особенно предрасполагает к развитию псориаза и псориатической артропатии, что отражает, вероятно, воздействие генетических факторов [43]. Среди детей с ожирением содержание в крови холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов было значимо выше у пациентов с псориазом, чем без него [29]. Клинические наблюдения подтверждают наличие общих черт в патогенезе ожирения и псориаза. Макрофаги в жировой ткани продуцируют TNF- α , а также другие цитокины (IL-1, IL-6, IL-17, интерферон- γ), участвующие в развитии псориаза [3, 13, 19]. Адипоциты продуцируют адипокины (адипоцитокينات) — лептин, резистин и адипонектин [4]. Цитокины и лептин накапливаются при ожирении и могут оказывать аутокринный и паракринный эффект на близлежащую кожу. Лептин влияет на Т-клеточную регуляцию, стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов [3]. Концентрация лептина в крови коррелирует с тяжестью псориаза [14, 19]. Гормон резистин приводит к инсулинорезистентности и способствует активации воспалительных процессов в коже. Уровень резистина повышен у пациентов с псориазом (находясь в прямой зависимости от тяжести заболевания) и коррелирует со значением ИМТ [24]. Содержание противовоспалительного медиатора адипонектина у больных псориазом и ожирением ниже, чем у пациентов с псориазом и нормальной массой тела [16]. Таким образом, иммунологические и метаболические нарушения, ассоциированные с ожирением, могут быть связаны с патогенезом псориаза [14, 16, 19, 27]. Следует отметить, что и так называемый инверсный псориаз (псориаз в складках) у больных ожирением наблюдался чаще, чем в контрольной группе — 11 и 5 % соответственно [22].

В литературе имеются многочисленные данные о связи ожирения и атопического дерматита (АД) [15, 48, 52], авторы показали, что у лиц с ожирением, особенно при манифестации в возрасте до 2 лет, частота АД достоверно выше, чем в контрольной группе. Длительность ожирения (более 2,5 лет) также увеличивала вероятность АД [39]. Связь АД с ожирением, возможно, обусловлена различными иммунными нарушениями,



Рис. 1. Acanthosis nigricans (черный акантоз) у пациента с ожирением

Fig. 1. Acanthosis nigricans in an obese patient



Рис. 2. Стрии у девочки 14 лет с ожирением

Fig. 2. Striae in a 14-year-old obese girl



Рис. 3. Псориаз у девочки 14 лет с ожирением

Fig. 3. Psoriasis in a 14-year-old obese girl

выявляемыми при ожирении, особенно с продукцией адипоцитами TNF- α и IL-6. Лептин, который продуцируется адипоцитами обладает провоспалительным эффектом на иммунную систему, вызывая пролиферацию и активацию моноцитов, CD4 и CD8 лимфоцитов, поляризуя Т-клеточный ответ в сторону TH1 [17, 40].

Синдром Кушинга

Синдром Кушинга представляет собой совокупность клинических симптомов, вызванных хроническим повышением уровня кортизола или родственных ему кортикостероидов в крови. Хотя синдром Кушинга среди подростков и взрослых преобладает у женщин, в допубертатном периоде мальчики заболевают чаще, чем девочки. Подавляющее большинство детей с синдромом Кушинга имеют ожирение в области туловища и задержку роста [6]. Считается, что избыточный уровень глюкокортикоидов уменьшает пролиферацию кератиноцитов и дермальных фибробластов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению образования коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса и, в конечном итоге, способствуют атрофии и ломкости кожи. Катаболическое действие глюкокортикоидов распространяется и на подкожную соединительную ткань. Кожные проявления синдрома Кушинга [31]:

- лунообразное лицо;
- стрии;
- атрофия кожи по типу папиросной бумаги на локтях и тыльной стороне кистей;
- медленное заживление ран;
- стероидные акне;
- гиперпигментация;
- acanthosis nigricans.

Часто жировая ткань откладывается на лице в области щек (лунообразное лицо), на задней поверхности шеи с переходом на спину «горб буйвола», над ключицами (толстая, короткая шея) и за орбитой (экзофтальм). Кожа по типу «папиросной бумаги» на локтях и тыльной стороне кистей является результатом эпидермальной и кожной атрофии. По мере того, как масса тела перераспределяется и увеличивается, хрупкая кожа растягивается и подкожные кровеносные сосуды становятся более заметными, выглядят как фиолетовые стрии. Вялые и широкие (>1 см в диаметре) стрии при синдроме Кушинга можно отличить от розовато-серебряных тонких стрий, наблюдаемых при всплесках роста, ожирении и беременности. Дополнительные изменения на коже могут появиться в виде acanthosis nigricans. Избыток эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов может привести к появлению сте-

роидных угрей, локализующихся на верхней части спины, проксимальных отделах верхних конечностей, шеи и лица. Избыток глюкокортикоидов также может predispose к поверхностным дерматозам и малассезиозной инфекции.

Синдром поликистозных яичников

При синдроме поликистозных яичников отмечается избыточная продукция андрогенов, признаками которой у девочек-подростков могут быть нарушение менструального цикла, ожирение андроида типа, изменения на коже — угри и/или гирсутизм [28, 31]. Первоначальное обследование при подозрении на андроген-ассоциированное заболевание обычно заключается в определении сывороточного дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона и пролактина [31]. Кожные проявления при гиперандрогенемии [28, 31]:

- угри;
- гирсутизм;
- андрогенная алопеция;
- acanthosis nigricans.

Гирсутизм определяется как избыточный рост терминальных волос в андрогензависимых областях — прежде всего лица и шеи, спины, груди, нижней части живота [6, 28]. Гиперандрогения способствует увеличению толщины волос и продлевает фазу роста волос в области «бороды», подмышек и лобка. Вульгарные угри являются дополнительным проявлением синдрома поликистозных яичников. Следует учитывать возможность избытка андрогенов у пациенток с угревой болезнью средней и тяжелой степени, особенно угревой сыпью, устойчивой к традиционным методам лечения или рецидивирующей после применения изотретиноина. Признаками тяжелой гиперандрогении являются огрубение голоса, мышечная гипертрофия, уменьшение размера груди, андрогенная алопеция. Пациенты с андрогенной алопецией часто замечают постепенное истончение волос в теменной области, с сохранением передней линии роста волос [23, 27].

Гипотиреоз

Гипотиреоз может быть врожденным или приобретенным. Врожденный гипотиреоз встречается с частотой 1:2000–4000 новорожденных и чаще всего связан с дисгенезом щитовидной железы. В общей популяции наиболее известной причиной гипотиреоза во всем мире является аутоиммунный тиреоидит (АИТ). По разным оценкам, частота АИТ среди школьников достигает 1–2 %, девочки болеют в 4–7 раз чаще мальчиков [6]. Клинические симптомы гипотиреоза отличаются

низкой специфичностью. Между тем изменения со стороны кожи и ее придатков, а также подкожной клетчатки требуют исключения гипотиреоза, для чего в большинстве случаев достаточно определить уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке. Изменения со стороны кожи, подкожной клетчатки, придатков кожи, характерные для гипотиреоза [6, 31]:

- кожа бледная, субиктеричная;
- кожа сухая, шелушащаяся, грубая, холодная;
- отеки лица и язык, отеки в области надключичных ямок, тыльных поверхностей кистей и стоп;
- выпадение боковых поверхностей бровей;
- сухие ломкие волосы, алопеция.

Гипертиреоз

Гипертиреоз — неотъемлемый признак диффузного токсического зоба (ДТЗ), или болезни Грейвса. В педиатрической популяции пик заболеваемости приходится на возраст 10–15 лет, и, как и среди взрослых, ДТЗ преобладает у лиц женского пола. Основные кожные проявления гипертиреоза [31]:

- теплая влажная тонкая кожа;
- эритема ладоней;
- гипергидроз;
- тонкие волосы на голове;
- онихолизис;
- претибиальная микседема;
- генерализованный зуд;
- хроническая крапивница.

Наиболее распространенные кожные проявления гипертиреоза включают покраснение лица, эритему ладоней, гипергидроз ладоней и подошв. Волосы на голове тонкие, могут выпадать. Ногти тонкие, в редких случаях (для детей нехарактерно) может наблюдаться онихолизис (отслоение ногтевой пластины от мягких тканей), когда проксимальная часть пластинки остается розового цвета, а дистальная — становится белой, непрозрачной («гвоздь Пламмера»). Претибиальная микседема встречается у 4 % людей с болезнью Грейвса (крайне редко у детей). На коже в области большеберцовой кости появляются уплотнения, углубленные узлы и бляшки, с гиперпигментацией и шелушением.

Менее распространены при гипертиреозе такие изменения со стороны кожи, как генерализованный зуд, экзематозный дерматит. Хроническую крапивницу (равно как и претибиальную микседему) следует считать возможным проявлением аутоиммунной болезни при ДТЗ, а не следствием гипертиреоза.

Акромегалия

Избыток гормона роста генерирует целый каскад клинических проявлений с участием мягких тканей и костей. В зависимости от того, наблюдается гиперсоматотропинемия до или после слияния эпифизарных ростовых зон, заболевание определяется как гигантизм или акромегалия. Гипофизарный гигантизм может манифестировать ускорением роста и высокорослостью в любом возрасте, описаны случаи заболевания со второго месяца жизни. Между тем заболеваемость гигантизмом чрезвычайно низка: одно большое исследование показало, что гиперсоматотропинемия наблюдается в 0,6 % аденом гипофиза у детей и, кроме того, может быть следствием нейрофибром центральной нервной системы. Изменения со стороны кожи, а также мягких тканей и придатков кожи, типичные для пациентов с «закрытыми» зонами роста, могут быть замечены и у старших подростков, рост которых в основном завершен и/или, в контроле за которым гормон роста уже не имеет прежнего значения [26, 31]:

- макрохейлия;
- макроглоссия;
- гиперплазия десен;
- грубые черты лица;
- гиперпигментация;
- acanthosis nigricans;
- гипергидроз;
- гипертрихоз;
- изменения ногтей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поражения кожи достаточно часто встречаются при эндокринных заболеваниях, о чем необходимо помнить педиатрам, дерматологам и эндокринологам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф., и др. Эндокринология: Российские клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 592 с. [Abdulhabirova FM, Abrosimov AJu, Aleksandrova GF, et al. *Jendokrinologija: Rossijskie klinicheskie rekomendacii*. Moscow: GJeOTAR-Media, 2016. 592 p. (In Russ.)]
2. Горланов И.А., Леина Л.М., Мильавская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи, ассоциированные с ожирением // Вестник дерматологии и венерологии. — 2016. — Т. 92. — № 6. — С. 20–26. [Gorlanov IA, Zaslavskiy DV, Leina LM, Milyavskaya IR. Obesity related skin disorders. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2016;92(6):20-26. (In Russ.)]
3. Ковалева О.А., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В. Адипокины: биологические, патофизиологические

- и метаболические эффекты // Внутренняя медицина. – 2009. – № 3. – С. 15–23. [Kovaleva OA, Ambrosova TN, Ashheulova TV. Adipokiny: biologicheskie, patofi-ziologicheskie i metabolicheskie jeffekty. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2009;(3): 15-23. (In Russ.)]
4. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. С. – 83–87. [Petrenko YV, Gerasimova KS, Novikova VP. Biological and pathophysiological role of adiponectin. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):83-87. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED10283-87>
 5. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2004. – 384 с. [Stroev JuI, Churilov LP. *Jendokrinologija podrostkov*. Saint Petersburg: Medkniga "JeLBI", 2004. 384 p. (In Russ.)]
 6. Шабалов Н.П., ред. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: учебное пособие, 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. [Shabalov NP, editor. *Diagnostika i lechenie jendokrinnyh zabolevanij u detej i podrostkov: uchebnoe posobie*, 4-e izd. M.: MEDpress-inform Publ., 2018. (In Russ.)]
 7. Шаповалова А.Б., Шершнёв А.А. Неаутоиммунные формы диабета у детей и подростков: новые ответы в вопросах факторов риска и диагностики // Медицина: теория и практика. – 2021. – Т. 6. – № 1. – С. 3–14. [Shapovalova AB, Shershnev AA. Non-autoimmune forms of diabetes in children and teens: new answers in questions of risk factors and diagnostics. *Medicine: theory and practice*. 2021;6(1):3-14. (In Russ.)]
 8. Angeli A, Boccuzzi G, Frajria R, Bisbocci D. Adrenal gland function test in the differential diagnosis of sthenic obesity with pink striae. *Folia Endocrinol*. 1970;23:566-578.
 9. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*. 2015;231(1):35-40. <https://doi.org/10.1159/000381913>
 10. Baselga-Torres E, Torres-Pradilla M. Cutaneous manifestations in children with diabetes mellitus and obesity. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(6):546-557. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2014.05.016>
 11. Birtane M, Tuna H. The evaluation of plantar pressure distribution in obese and non-obese adults. *Clin Biomech*. 2004;19(10):1055-1059. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2004.07.008>
 12. Boza JC, Trindade EN, Peruzzo J, et al. Skin manifestations of obesity: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(10):1220-1223. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04265.x>
 13. Bremer S, Van Voorhess AS, Hsu S, et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1058-1069. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.09.053>
 14. Ceman AA, Bozkurt S, Sav A, et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):820-826. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08742.x>
 15. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Association between obesity and atopy in adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):372-377. <https://doi.org/10.1159/000316348>
 16. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(12):1386-1394. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03647.x>
 17. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-920. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.023>
 18. Garcia-Hidalgo L, Orozco-Torete R, Gonzalez-Barranco J, et al. Dermatoses in 156 obese adults. *Obes Res*. 1999;7(3):299-302. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00410.x>
 19. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*. 2011;20(2):81-87. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01210.x>
 20. Guidolin L, Borin M, Fontana E, et al. Central Obesity in Children with Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2): 282-283. <https://doi.org/10.2340/00015555-2816>
 21. Hercogova J, Ricceri F, Tripo L, et al. Psoriasis and body mass index. *Dermatol Ther*. 2010;23(2):152-154. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01309.x>
 22. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1527-1534. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.12.1527>
 23. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):847.e-858. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.007>
 24. Hsu HS, Chen W, Chen SC, Ko FD. Colored striae in obese children and adolescents. *Zhonghua Min Guo. Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1996;37:349-352.
 25. Hud JA Jr, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD Jr. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol*. 1992;128:941-944. <https://doi.org/10.1001/archderm.128.7.941>
 26. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:315-331. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304050-00003>
 27. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of

- cutaneous inflammation. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):342-350. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08655.x>
28. Keen MA, Shah IH, Sheikh G. Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Clinical Study. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(2):104-110. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.202275>
 29. Koebnick C, Black MN, Smith N, et al. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr.* 2011;159(4):577-583. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.006>
 30. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, et al. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(12):204-210. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00573.x>
 31. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):300-312. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.09.08>
 32. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica.* 1986;172(6):298-304. <https://doi.org/10.1159/000249365>
 33. Loffler H, Aramaki JU, Effendy I. The influence of body mass index on skin susceptibility to sodium lauryl sulphate. *Skin Res Technol.* 2002;8(1):19-22. <https://doi.org/10.1046/j.0909-752x>
 34. Mahe E, MacCari F, Beauchet A, et al. Childhood-onset psoriasis: Association with future cardiovascular and metabolic comorbidities. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):889-895. <https://doi.org/10.1111/bjd.12441>
 35. Mahé E. Childhood psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2016;26(6):537-548. <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2932>
 36. Mendes AL, Miot HA, Haddad V Jr. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):8-20. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175514>
 37. Menne EN, Sonabend RY, Mason EO, et al. Staphylococcus aureus infections in pediatric patients with diabetes mellitus. *J Infect.* 2012;65(2):135-141. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.04.001>
 38. Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):447-451. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.11.013>
 39. Murray CS, Canoy D, Buchan I, et al. Body mass index in young children and allergic disease: gender differences in a longitudinal study. *Clin Experimental Allergy.* 2010;41(1):78-85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03598.x>
 40. Nagel G, Koenig W, Rapp K, et al. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(1):81-88. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00740.x>
 41. Ngo BT, Hayes KD, DiMiao DJ, et al. Manifestations of Cutaneous Diabetic Microangiopathy. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:225-237. <https://doi.org/10.2165/00128071-200506040-00003>
 42. Nino M, Franzese A, Ruggiero-Perrino N, Balato N. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(5):567-570. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01738.x>
 43. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(2):166-176. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.1078>
 44. Pavlović MD, Milenković T, Dinić M, et al. The prevalence of cutaneous manifestations in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(8):1964-1967. <https://doi.org/10.2337/dc07-0267>
 45. Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA, et al. Leptin and the skin: a new frontier. *Exp Dermatol.* 2010;19(1):12-18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00930.x>
 46. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, et al. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology.* 2005;211(2):103-106. DOI: 10.1159/000086437
 47. Shipman AR, Millington GWM. Obesity and the skin. *Br Dermatol.* 2011;165(4):743-750. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10393.x>
 48. Silverberg JL, Kleiman E, Lev-Tov H, et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: A case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1180-1186. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.063>
 49. Tobin A, Ahern T, Rogers S, et al. The dermatological consequences of obesity. *Int J Dermatol.* 2013;52(8):927-932. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05624.x>
 50. Tollefson MM, Van Houten HK, Asante D, et al. Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):286-292. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5417
 51. Torley D, Bellus GA, Munro CS. Genes growth factors and acanthosis nigricans. *Br J Dermatol.* 2002;147(6):1096. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.05150.x
 52. Yosipovitch G, Mevorah B, Mashiach J, et al. High body mass index, dry scaly leg skin and atopic conditions are highly associated with keratosis pilaris. *Dermatology.* 2000;201(1):34-36. DOI: 10.1159/000018425
 53. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(6):901-916. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.12.004

◆ Информация об авторах

Игорь Александрович Горланов — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Gorlanon53@mail.ru

Лариса Михайловна Леина — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: larisa.leina@mail.ru.

Юлия Леонидовна Скородок — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: julia_skorodok@mail.ru.

Ирина Романовна Милявская — канд. мед. наук, доцент, кафедра дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: imilyavskaya@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Igor A. Gorlanov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Gorlanon53@mail.ru.

Larisa M. Leina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: larisa.leina@mail.ru.

Yulia L. Skorodok — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: julia_skorodok@mail.ru.

Irina R. Milyavskaya — MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: imilyavskaya@yandex.ru.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED12265-72>

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У ДЕТЕЙ: ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ

© С.Е. Большакова, И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, О.В. Бугун, Л.В. Рычкова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Для цитирования: Большакова С.Е., Мадаева И.М., Бердина О.Н., Бугун О.В., Рычкова Л.В. Синдром обструктивного апноэ сна у детей: предпосылки формирования и возможности ультразвуковой диагностики структурно-функциональных изменений в сосудистой системе // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 65–72. <https://doi.org/10.17816/PED12265-72>

Поступила: 03.02.2021

Одобрена: 25.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

Распространенность нарушений дыхания во сне у детей составляет 1–5 % в общей популяции. Работы, посвященные синдрому обструктивного апноэ сна (СОАС) у детей и его связи с сердечно-сосудистой патологией, немногочисленны и зачастую противоречивы. В обзоре рассмотрены механизмы развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы у лиц, страдающих СОАС, описана роль эндотелиальной дисфункции при СОАС у детей как главного маркера сосудистого повреждения. Приведены ультразвуковые методы исследования сосудистой системы у педиатрических пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне. Проанализированы работы по изучению церебральной гемодинамики с помощью транскраниального дуплексного сканирования сосудов основания головного мозга и ее изменения, обусловленные ремоделированием сосудов в условиях СОАС. Обсуждается возможность ультразвуковой оценки эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией как функционального метода диагностики эндотелиальной дисфункции у детей с СОАС. Использование этих методик даст возможность своевременно выявить структурно-функциональные изменения сосудов, что позволит определить вектор ранней профилактики и патогенетически обосновать инновационные подходы к терапии различных сердечно-сосудистых заболеваний у детей с СОАС с позиции медицины сна.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна; дети; транскраниальное дуплексное сканирование сосудов; проба с реактивной гиперемией; эндотелиальная дисфункция.

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN CHILDREN: PREREQUISITES FOR FORMATION AND POSSIBILITIES OF ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE VASCULAR SYSTEM

© S.E. Bolshakova, I.M. Madaeva, O.N. Berdina, O.V. Bugun, L.V. Rychkova

Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

For citation: Bolshakova SE, Madaeva IM, Berdina ON, Bugun OV, Rychkova LV. Obstructive sleep apnea syndrome in children: prerequisites for formation and possibilities of ultrasound diagnostics of structural and functional changes in the vascular system. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):65-72. <https://doi.org/10.17816/PED12265-72>

Received: 03.02.2021

Revised: 25.03.2021

Accepted: 23.04.2021

Obstructive sleep apnea (OSA) in children are relatively frequent sleep disorder, with a prevalence of 1–5 %, in pediatric population, as reported by different studies. The clinical consequences of OSA are daytime sleepiness, cognitive and behavioral disorders, and poor school performance. OSA has serious social implications given their correlations with cardiovascular diseases and obesity. The article reflects the mechanisms involved in the development of the pathologic changes in cardiovascular system in OSA patients, which remain completely unclear, which determines the need for further study of the problem. The role of endothelial dysfunction in children with OSA as the main marker of vascular damage is considered. The description of ultrasound methods for studying the vascular system in OSA pediatric patients is given. The work on the study of cerebral hemodynamics using transcranial duplex scanning of the vessels of the base of the brain and its changes caused by vascular remodeling in OSA are presented. This review discusses the possibility of ultrasound assessment of endothelium-dependent dilatation of the brachial artery in a test with reactive hyperemia as a functional method for diagnosing endothelial dysfunction in OSA children. The use of these methods will make it possible to timely identify the structural and functional changes in blood vessels, which will allow determining the vector of early prevention and pathogenetically substantiate innovative approaches to the treatment of various cardiovascular diseases in OSA children from the standpoint of sleep medicine.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome; children; transcranial duplex scanning of the vessels; test with reactive hyperemia; endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) впервые был описан в 1973 г. [18]. СОАС характеризуется наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Диагноз СОАС у детей устанавливают в том случае, когда эпизоды апноэ/гипопноэ возникают более 1 раза в час от общего времени сна (по Montgomery–Downs [31]) или более 2 раз в час со снижением оксигенации менее 92 % [33]. Суммарная частота эпизодов апноэ и гипопноэ за час сна определяется как индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). В случае если ИАГ составляет 1–5 эпизодов/ч, степень тяжести СОАС определяется как легкая; при ИАГ 5–10 эпизодов/ч — средняя; при ИАГ ≥ 10 эпизодов/ч — тяжелая [39].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность исследования СОАС обусловлена его широкой распространенностью, а также высоким риском развития тяжелых осложнений у взрослых пациентов. Согласно современным данным, от 9 до 41 % всего населения земного шара имеют СОАС [14]. Распространенность нарушений дыхания во сне у детей составляет 1–5 % в общей популяции, а при наличии избыточного веса — от 13 до 66 %. При этом родители подчас даже не знают о наличии данной проблемы у своих детей [36].

СОАС встречается у детей всех возрастных групп: от новорожденных до подростков. К важным факторам, предрасполагающим к развитию СОАС у детей, можно отнести следующие: гипертрофия миндалин или аденоидов, черепно-лицевые аномалии, приводящие к сужению верхних дыхательных путей, ларингомалиция и/или трахеомалиция, генетическая патология, гастро-эзофагеальный рефлюкс, аллергический ринит, бронхиальная астма, ожирение, гипотиреоз, акромегалия, миотоническая дистрофия и др. [8, 16].

Основными клиническими проявлениями СОАС являются громкий храп, остановки дыхания во сне, множественные микропробуждения, никтурия, утренние головные боли, избыточная дневная сонливость, снижение памяти и способности к концентрации внимания, значительное падение работоспособности и другие симптомы [5, 6, 36]. Кроме этого, известно, что СОАС у детей может сопровождаться снижением познавательных функций, плохой успеваемостью в школе, нарушениями поведения, расстройством внимания и гиперактивностью, задержкой физического и психического развития [30].

Цель — провести анализ литературных данных о структурно-функциональных изменениях в сосудистой системе при СОАС у детей и возможностях ультразвуковой диагностики данных нарушений.

В настоящее время проведено большое количество исследований, в которых было показано, что СОАС увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии у взрослых пациентов [10, 17, 27]. Установлена тесная связь СОАС с такими заболеваниями, как нарушения сердечного ритма и проводимости, инсульт, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, атеросклероз и др. [23, 40]. В последние годы появляются данные о развитии сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СОАС детского возраста [4]. Так, в проведенном недавно общенациональном когортном исследовании на Тайване было показано, что после 15-летнего наблюдения частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, заболевание периферических артерий и инсульт была выше у детей с СОАС, чем в контрольной группе без СОАС [41].

В ходе ряда проведенных ранее исследований было установлено, что повторяющаяся обструкция дыхательных путей, а также возникающие в результате компенсаторные гиперпноэ во время сна у пациентов различных возрастных групп оказывают неблагоприятное влияние на функционирование многих органов, и в первую очередь на сердечно-сосудистую систему [40]. К таким неблагоприятным последствиям можно отнести следующие: нарушения газового состава артериальной крови с перемежающейся гипоксемией — реоксигенация и колебания уровня углекислого газа; избыточное возбуждение; снижение активности парасимпатического и повышение симпатического отдела вегетативной нервной системы; значительные колебания внутригрудного давления и фрагментация сна [23]. Совокупность данных патологических изменений приводит к развитию окислительного стресса, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД). Клинически эти патологические процессы проявляются в виде различных симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления, периферическая вазоконстрикция и др. [20]. Формирующиеся нарушения регуляции сосудистого тонуса приводят к изменению скорости кровотока внутри сосудов, что оказывает повреждающее воздействие на сосудистую стенку, нарушая функционирование эндотелиального слоя [10].

Таким образом, исследования, направленные на изучение связи сердечно-сосудистых наруше-

ний с СОАС у детей, немногочисленны, а механизмы их развития остаются до конца неясными, что определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Следует учитывать, что сосудистые изменения, вероятно, могут формироваться в течение достаточно длительного периода, начиная с детского возраста, а манифестация ССЗ может происходить уже во взрослом состоянии [6]. Это и обуславливает необходимость пристального внимания к выявлению патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы с СОАС в детском возрасте с целью проведения эффективных профилактических и лечебных мероприятий.

Проведенные ранее исследования, которые включали взрослых пациентов с СОАС, показали, что интермиттирующая ночная гипоксия, представляющая собой десатурацию с последующей быстрой реоксигенацией, — основной фактор повреждения сосудистой стенки. При этом главным маркером сосудистого повреждения является ЭД, возникающая за долго до клинического проявления сосудистой патологии [17]. Результатом нарушения функционирования эндотелия становится дисбаланс между такими процессами, как вазоконстрикция и вазодилатация, прокоагулянтная и антикоагулянтная активность крови, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации сосудов. Все это приводит в конечном итоге к ремоделированию сосудистой стенки [2].

В ряде исследований у детей также описана связь между ЭД и СОАС [24, 29, 37, 38]. При этом было установлено, что устранение причины нарушения дыхания оказывает положительное влияние на функцию эндотелия у этих пациентов. Так, в работе китайских ученых, которая включала 335 детей 3–11 лет, показано, что дети с СОАС подвержены повышенному риску нарушения функции эндотелия. Авторами было установлено, что прерывистая гипоксия и фрагментация сна являются потенциальными факторами риска, способствующими ЭД у детей с нарушением дыхания во время сна [43]. В исследовании L. Kheirandish-Gozal и коллег в 2013 г. также было показано, что, как и у взрослых, апноэ во сне у детей приводит к ЭД. Авторы предполагают, что СОАС у детей реже ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями, возможно, из-за более короткой продолжительности СОАС [24].

Известно, что быстрая реоксигенация в конце апноэ приводит к выработке свободных радикалов и развитию окислительного стресса, который играет ведущую роль в инициации и поддержании многих патологических процессов, в том числе в нарушении функции эндотелия [5, 15, 27]. Исследование, которое включало 26 детей с СОАС и 30 детей с первичным храпом, выявило связь

СОАС с повышенным перекисным окислением липидов в зависимости от степени тяжести. Авторы пришли к выводу, что СОАС у детей увеличивает риск развития ССЗ, в основе которых лежит атеросклероз и ЭД [38]. Связь ЭД с СОАС у детей в 2015 г. была описана и в работе L. Loffredo с коллегами, при этом ведущую роль в ее развитии они также отводят окислительному стрессу. Кроме этого, было установлено, что аденотонзиллэктомия приводит к снижению окислительного стресса, и как следствие — к улучшению функции эндотелия. Более того, исследование показывает, что даже дети с первичным храпом уже имеют признаки ЭД по сравнению со здоровыми [29].

Появляются все новые доказательства того, что СОАС у детей сопровождается системной воспалительной реакцией, индуцированной оксидативным стрессом, что может быть одним из механизмов повреждения сосудистого эндотелия и нарушения его функционирования [15]. Повреждение свободными радикалами кислорода включает экспрессию воспалительных цитокинов и молекул адгезии, инфильтрацию нейтрофилов и моноцитов в сосудистую стенку воспалительных клеток и более низкую продукцию оксида азота [9]. В одном из исследований было показано, что плазменные уровни С-реактивного белка, основного биомаркера воспаления, повышаются у детей с СОАС [22]. Кроме того, этот белок непосредственно принимает участие в процессах атерогенеза [3, 36]. В исследовании H.L. Tan и соавт. [37] подтверждена версия, что СОАС у детей сопровождается развитием системного воспаления и ЭД.

Таким образом, выявление маркеров ЭД у детей с СОАС как раннего индикатора развития сосудистой патологии позволит своевременно начать применение профилактических мероприятий, направленных на снижение риска осложнений.

В настоящее время установлено, что изменения, связанные с патологическим воздействием на эндотелий сосудов, вызывая нарушение его функциональной активности, в конечном итоге приводят к ремоделированию сосудов у пациентов с СОАС различных возрастных групп [2].

Оценка структурных изменений сосудистой стенки у пациентов с СОАС возможна с помощью ультразвукового метода исследования сонных артерий. В проведенных ранее исследованиях среди взрослых пациентов с СОАС было выявлено утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии, что позволило сделать вывод о наличии атеросклеротических изменений в сосудах у взрослых пациентов с нарушениями дыхания во время сна [3, 23]. При этом была установлена прямая

корреляционная связь между степенью тяжести СОАС и выраженностью атеросклеротического поражения артерий [40].

Несмотря на то что связи нарушения дыхания во сне с толщиной КИМ сонной артерии в детской популяции установлено не было, что, возможно, обусловлено развитием слабой воспалительной реакции, не вызывающей явных признаков атеросклероза сонных артерий [22], выявлена предрасположенность к атеросклеротическим изменениям сосудов у детей с СОАС. У детей с СОАС, страдающих ожирением, и без ожирения, а также у здоровых пациентов оценивали активность в крови липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), которая является независимым фактором риска ССЗ и активности атероматозных бляшек. Установлено, что дети с ожирением и дети с СОАС имели значительное повышение уровня активности Lp-PLA2 в плазме по сравнению с контрольной группой. Наличие одновременно ожирения и СОАС у ребенка сопровождалось большей активностью Lp-PLA2. При этом лечение СОАС приводило к снижению активности Lp-PLA2 [25]. Таким образом, СОАС в детском возрасте может быть одним из факторов риска развития атеросклероза и, оставаясь без лечения, может способствовать его развитию у взрослых пациентов.

Пристальное внимание к проблеме мозгового кровообращения при СОАС обусловлено исключительной важностью этого органа для всего организма. От функционального состояния центральной нервной системы зависит характер психических, соматических и висцеральных функций человека [1].

Головной мозг весьма чувствителен к гипоксии. Кроме того, крайне негативное влияние на состояние мозга может оказывать резкий подъем или снижение АД, поэтому основная задача системы мозгового кровообращения — это поддержание гомеостаза головного мозга при различных функциональных состояниях [7].

Следует отметить, что большая часть современных исследований по изучению мозгового кровотока проведена у взрослых пациентов с СОАС. При этом выявлено нарушение церебральной гемодинамики как в виде повышения скоростных показателей кровотока в сосудах основания мозга, способствующее ремоделированию сосудов, так и в сторону их снижения [17, 44]. Вместе с тем мало внимания уделяется изучению состояния цереброваскулярного кровотока у детей с нарушениями дыхания во время сна, несмотря на наличие у них изменений в сосудистой системе, по мнению ряда авторов [12, 19, 21].

Наиболее безопасным и надежным неинвазивным методом исследования состояния церебрального кровотока и его резервных возможностей является транскраниальное сканирование мозговых сосудов. Известно, что в условиях гипоксии организм человека реагирует вазодилатацией церебральных сосудов, обусловленной возникшей гиперкапнией за счет опосредованного эндотелий-зависимого высвобождения оксида азота (NO), что сопровождается увеличением скорости мозгового кровотока [7]. Так, повышение скоростных характеристик церебрального кровотока было описано и в исследованиях, проведенных среди детей с нарушением дыхания [19, 34]. Причем в одной из работ увеличение церебрального кровотока было ассоциировано с нейропсихологическим дефицитом [19]. Отмечено также, что после проведения аденоидотомии у детей с СОАС было выявлено снижение скорости кровотока по сосудам основания мозга, что, по мнению авторов исследования, может свидетельствовать о нормализации газового состава крови и улучшении эндотелиальной функции после восстановления паттерна дыхания [21, 34].

У взрослых пациентов с СОАС наблюдается снижение цереброваскулярной реактивности, обусловленное повреждением эндотелия и ЭД, что может способствовать повышению риска цереброваскулярной патологии [32]. Данные изменения были подтверждены и при обследовании детей с нарушением дыхания во время сна. Сообщалось об ослабленном вазодилататорном ответе на гиперкапнию у детей с СОАС по сравнению со здоровыми [12].

Таким образом, большое количество работ в настоящее время посвящено изучению мозгового кровотока у взрослых пациентов с СОАС. При этом аналогичные исследования среди детей с нарушениями дыхания во время сна единичные, что определяет необходимость дальнейшего изучения данного вопроса в педиатрической практике.

В последнее время появляется все больше данных о роли ЭД в патогенезе ССЗ при СОАС, в том числе у детей [13, 25, 43]. Принято считать нарушение функции эндотелия как ранний индикатор развития сосудистого заболевания [17]. Наиболее распространенный и важный неинвазивный функциональный метод диагностики ЭД — это ультразвуковая оценка эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией. Методика позволяет оценить способность артерий реагировать с выделением эндотелиального NO во время гиперемии, обусловленной кровотоком, после пятиминутной окклюзии плечевой артерии манжетой для измерения артериального

давления [1]. Установлено, что снижение дилатации сосудов в пробе с реактивной гиперемией как у взрослых, так и у детей является прогностически неблагоприятным фактором развития ССЗ независимо от традиционных факторов риска, а мероприятия, направленные на снижение кардиометаболического риска, сопровождались параллельным улучшением дилатации сосудов [35].

При проведении пробы с реактивной гиперемией у детей с СОАС в одном из зарубежных исследований было выявлено повышение скорости кровотока в покое и во время пробы, что свидетельствовало об изменении сердечно-сосудистой и гемодинамической функции. По мнению авторов, укорочение времени развития максимальной дилатации сосудов у детей с нарушениями дыхания во время сна можно рассматривать, как измененный ответ периферических сосудов, свидетельствующий о возможном снижении сосудистой эластичности в ответ на гиперемический стресс. Долгосрочные последствия этих сосудистых изменений у растущего ребенка неизвестны и требуют дальнейшего изучения [28].

В работе китайских ученых было показано, что у детей с СОАС отмечается снижение постокклюзионной дилатации сосудов при проведении пробы с реактивной гиперемией по сравнению с детьми, не имеющими нарушений дыхания во время сна, при этом данные изменения были обратимы после лечения, направленного на восстановление паттерна дыхания. По мнению авторов, полученные результаты подтверждают связь между СОАС у детей и ЭД [13]. Аналогичные результаты были подтверждены и в ряде других работ, выполненных на когортах пациентов детского возраста [11, 42].

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, не всегда были однозначны. При проведении пробы с реактивной гиперемией у 81 ребенка с СОАС легкой, средней тяжести и тяжелой степени и 26 здоровых детей было показано отсутствие значимых межгрупповых различий показателей кровотока. На основании этого авторами был сделан вывод, что СОАС не связан с ЭД и не несет сердечно-сосудистого риска в раннем периоде [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоречивость полученных различными авторами результатов диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы ЭД у детей с нарушениями дыхания во время сна с использованием пробы с реактивной гиперемией. В настоящее время не существует единого мнения о патофизиологических механизмах возникновения изменений в сосудистой системе при СОАС как у взрослых

пациентов, так и у детей. Использование ультразвуковых методов исследования сосудистой системы у педиатрических пациентов различных возрастных групп с обструктивными нарушениями дыхания во сне дает возможность своевременно выявить возможные структурно-функциональные изменения сосудов, определить вектор ранней профилактики и патогенетически обосновать инновационные подходы к терапии различных ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабиянц А.Я., Хананашвили Я.А. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – № 3. – С. 46–54. [Babiyants AY, Khananashvili YaA. Cerebral circulation: physiological aspects and modern research methods. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2018;(3):46-54. (In Russ.)]
2. Бабушкина И.В., Сергеева А.С., Пивоваров Ю.Н., и др. Структурные и функциональные особенности сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 2. – С. 82–86. [Babushkina IV, Sergeeva AS, Pivovarov Yul. Structural and functional properties of vascular endothelium. *Kardiologiya*. 2015;55(2): 82-86. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.2.82-86>
3. Билиутин-Асланян Р.С., Васильев А.Г. Влияние С-реактивного белка на когнитивные функции больных с сочетанной и изолированными формами атеросклероза церебрального и коронарного бассейнов // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 80–85. [Biliutin-Aslanian RS, Vasilev AG. Influence of CRP on cognitive function of patients with combined and isolated forms of atherosclerosis of cerebral and coronary vascular pools. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):80-85 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED8680-85>
4. Кельмансон И.А. Обструктивное апноэ во время сна и риск кардиоваскулярной патологии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 37–42. [Kelmanson IA. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk in children. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2016;61(4):37-42. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-37-42>
5. Колесников С.И., Колесникова Л.И., Долгих В.В., и др. Функциональная активность мозга и процессы перекисного окисления липидов у детей при формировании психосоматических расстройств. – Новосибирск: Наука, 2008. [Kolesnikov SI, Kolesnikova LI, Dolgikh BB, et al. Funktsional'naya aktivnost' mozga i protsessy perekisnogo okisleniya lipidov u detei pri formirovani psikhosomaticheskikh rasstroistv. Novosibirsk: Nauka, 2008. (In Russ.)]

6. Мадаева И.М., Шевырталова О.Н., Долгих В.В. Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна в педиатрии: результаты пилотного исследования // Системные гипертензии. – 2009. – Т. 6. – № 2. – С. 28–31. [Madaeva IM, Shevyrtalova ON, Dolgich VV. Arterial hypertension and sleep apnea in pediatrics: results of pilot trial. *Systemic Hypertension*. 2009;6(2):28-31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/SG28848>
7. Москаленко Ю.Е., Кравченко Т.И. Физиологические и патофизиологические механизмы внутричерепной гемо- и ликвородинамики // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – Т. 4. – С. 3–11. [Moskalenko YuE, Kravchenko TI. Physiological and pathophysiological mechanisms of intracranial hemo- and liquorodynamics. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2017;4:3-11. (In Russ.)]
8. Соломаха А.Ю., Петрова Н.А., Иванов Д.О., Свириев Ю.В. Особенности апноэ у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и страдающих бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 3. – С. 16–23. [Solomakha AYU, Petrova NA, Ivanov DO, Sviryaev YuV. Apnoe in first year of life infants, born premature with bronchopulmonary displasia and pulmonary hypertension. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):16-23. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED9316-23>
9. Borges YG, Cipriano L, Aires R, et al. Oxidative stress and inflammatory profiles in obstructive sleep apnea: Are short-term CPAP or aerobic exercise therapies effective? *Sleep Breath*. 2019;24:541-549. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01898-0>
10. Brooks DM, Kelly A, Sorkin JD, et al. The relationship between sleep-disordered breathing, blood pressure, and urinary cortisol and catecholamines in children. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(6):907-916. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8360>
11. Brunetti L, Francavilla R, Scicchitano P, et al. Impact of sleep respiratory disorders on endothelial function in children. *Sci World J*. 2013;719456. <https://doi.org/10.1155/2013/719456>
12. Busch DR, Lynch JM, Winters ME, et al. Cerebral blood flow response to hypercapnia in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2016;39(1):209-216. <https://doi.org/10.5665/sleep.5350>
13. Chan KCC, Au CT, Chook P, et al. Endothelial function in children with OSA and the effects of adenotonsillectomy. *Chest*. 2015;147(1):132-139. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1307>
14. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(1):7-12. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12130>
15. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017;112:129-130. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195>
16. Dehlink E, Tan HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2016;8(2):224-235.
17. Farooqui FA, Sharma SK, Kumar A, et al. Endothelial function and carotid intima media thickness in obstructive sleep apnea without comorbidity. *Sleep Breath*. 2017;21(1):69-76. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1371-7>
18. Guilleminault C, Eldridge F, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science*. 1973;181(4102):856-858. <https://doi.org/10.1126/science.181.4102.856>
19. Hill CM, Hogan AM, Onugha N, et al. Increased cerebral blood flow velocity in children with mild sleep-disordered breathing: a possible association with abnormal neuropsychological function. *Pediatrics*. 2006;118(4):1100-1118. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0092>
20. Hinkle J, Connolly HV, Adams HR, Lande MB. Severe obstructive sleep apnea in children with elevated blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(3):204-210. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.12.010>
21. Hogan AM, Hill CM, Harrison D, Kirkham FJ. Cerebral blood flow velocity and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics*. 2008;122(1):75-82. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2540>
22. Iannuzzi A, Licenziati MR, De Michele F, et al. C-reactive protein and carotid intima-media thickness in children with sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(5):493-498. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2674>
23. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-858. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>
24. Kheirandish-Gozal L, Etzioni T, Bhattacharjee R, et al. Obstructive sleep apnea in children is associated with severity-dependent deterioration in overnight endothelial function. *Sleep Med*. 2013;14(6):526-531. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02.010>
25. Kheirandish-Gozal L, Philby MF, Qiao Z, et al. Endothelial Dysfunction in Children With Obstructive Sleep Apnea is Associated with Elevated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Plasma Activity Levels. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):004923. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004923>
26. Koçak HE, Acipayam AŞF, Acipayam H, et al. Does Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome Cause Systemic Microvascular Dysfunction? *J Craniofac*

- Surg.* 2018;29(4):381-384. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004388>
27. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, et al. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exper Biol Med.* 2013;154(6):731-733. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2041-4>
 28. Kontos A, van den Heuvel C, Pamula Y, et al. Delayed brachial artery dilation response and increased resting blood flow velocity in young children with mild sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2015;16(12):1451-1456. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.08.004>
 29. Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):222-227. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.024>
 30. Madaeva I, Berdina O, Polyakov V, Kolesnikov S. Obstructive sleep apnea and hypertension in adolescents: effect on neurobehavioral and cognitive functioning. *Can Respir J.* 2016;4:1-6. <https://doi.org/10.1155/2016/3950914>
 31. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook R, Gozal D. Snoring and sleep disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep.* 2004;27(1):87-94. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.1.87>
 32. Oz O, Tasdemir S, Akgun H, et al. Decreased cerebral vasomotor reactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2017;30:88-92. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.09.020>
 33. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of standardized terminology, techniques, and criteria for the scoring of stages of sleep and wake fullness of human subjects. Washington: Government Printing Office, 1968. 204 p.
 34. Santarelli G, DeShields SC, Ishman SL, et al. Changes in transcranial ultrasound velocities in children with sickle cell disease undergoing adenotonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(5):942-946. <https://doi.org/10.1177/0194599818756271>
 35. Schwarz EI, Puhon MA, Schlatter C, et al. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2015;20(6):889-895. <https://doi.org/10.1111/resp.12573>
 36. Smith DF, Amin RS. OSA and cardiovascular risk in pediatrics. *Chest.* 2019;156(2):402-413. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.011>
 37. Tan HL, Gozal D, Samiei A, et al. T regulatory lymphocytes and endothelial function in pediatric obstructive sleep apnea. *PLoS One.* 2013;8(7):69710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069710>
 38. Tauman R, Lavie L, Greenfeld M, Sivan Y. Oxidative stress in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(6):677-681. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3800>
 39. Thornton AT, Singh P, Ruehland WR, Rochford PD. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition. *Sleep.* 2012;35(3):425-432. <https://doi.org/10.5665/sleep.1710>
 40. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(1):010440. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440>
 41. Tzeng NS, Chung CH, Chang HA, et al. Obstructive Sleep Apnea in Children and Adolescents and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):275-283. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7632>
 42. Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflugers Arch.* 2010;459:1015-1023. <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0783-7>
 43. Xu ZF, Zhang FJ, Ge WT, et al. Endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020;58(1):13-18.
 44. Yang D, Rundek T, Patel SR, et al. Cerebral Hemodynamics in Sleep Apnea and Actigraphy-Determined Sleep Duration in a Sample of the Hispanic Community Health Study / Study of Latinos. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(1):15-21. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7560>

◆ Информация об авторах

Светлана Евгеньевна Большакова — канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория сомнологии и нейрофизиологии. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия. E-mail: sebol@bk.ru.

Ирина Михайловна Мадаева — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория сомнологии и нейрофизиологии. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

◆ Information about the authors

Svetlana E. Bolshakova — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology. Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia. E-mail: sebol@bk.ru.

Irina M. Madaeva — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Project Leader, Laboratory of Somnology and Neurophysiology. Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

◆ Информация об авторах

Ольга Николаевна Бердина — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория сомнологии и нейрофизиологии. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

Ольга Витальевна Бугун — д-р мед. наук, заместитель директора. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

Любовь Владимировна Рычкова — д-р мед. наук, профессор, директор. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

◆ Information about the authors

Olga N. Berdina — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Scientist, Laboratory of Somnology and Neurophysiology. Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

Olga V. Bugun — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director. Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

Lyubov V. Rychkova — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, director. Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Irkutsk, Russia. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА. ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

© В.Н. Горбунова

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

Для цитирования: Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 73–83. <https://doi.org/10.17816/PED12273-83>

Поступила: 04.02.2021

Одобрена: 26.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

В статье представлена классификация и эпидемиология наследственных болезней обмена (НБО). НБО – это большая группа из более чем 800 моногенных заболеваний, обусловленных наследственной недостаточностью определенного метаболического пути. Многие из этих болезней встречаются крайне редко, однако их общая частота в популяции приближается к 1 : 1000–5000. Среди НБО особое положение занимают лизосомные болезни накопления (ЛБН), обусловленные наследственной дисфункцией лизосом. Дефекты лизосомного катаболизма приводят к накоплению в лизосомах не расщепленных или частично расщепленных макромолекул, представляющих угрозу для клеток. В группу ЛБН входит более 60 заболеваний, их суммарная частота составляет 1 : 7000–8000. ЛБН чаще всего дебютируют в младенчестве или детстве, хотя описаны и взрослые формы заболевания. Для многих ЛБН характерно одновременное вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, при этом частыми являются прогрессирующие нейродегенеративные расстройства. Обсуждается этиология и патогенез главных групп ЛБН, таких как мукополисахаридозы, сфинголипидозы, муколипидозы, гликопротеинозы и др. Наиболее частыми среди ЛБН являются мукополисахаридозы – генетически гетерогенная группа заболеваний, обусловленных мутациями в генах ферментов, участвующих в деградации гликозаминогликанов. Вторые по значимости – сфинголипидозы, причиной развития которых становится нарушение катаболизма липидов. Обсуждается современное состояние в области неонатального скрининга, клинической, биохимической и молекулярной диагностики ЛБН. Охарактеризованы основные направления современной терапии этих тяжелых заболеваний: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ферментная заместительная терапия; терапия с ограничением синтеза субстратов (субстратредуцирующая терапия); фармакологическая шаперонотерапия. Перспективными подходами для лечения ЛБН являются генная терапия и геномное редактирование, которые находятся на стадии преклинических испытаний.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена; лизосомные болезни накопления; диагностика; неонатальный скрининг; ферментная заместительная терапия.

CONGENITAL METABOLIC DISEASES. LYSOSOMAL STORAGE DISEASES

© V.N. Gorbunova

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

For citation: Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal Storage Diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):73-83. <https://doi.org/10.17816/PED12273-83>

Received: 04.02.2021

Revised: 26.03.2021

Accepted: 23.04.2021

The classification and epidemiology of hereditary metabolic disorders are presented. That is a large group consisting from more than 800 monogenic diseases, each of which caused by inherited deficiency of certain metabolic fate. Many of these disorders are extremely rare, but their total incidence in the population is close to 1:1000–5000. Lysosomal storage diseases (LSD) resulting from inherited deficiency in lysosomal functions occupy a special place among hereditary metabolic disorders. The defects of catabolism cause the accumulation of undigested or partially digested macromolecules in lysosomes (that is, 'storage'), which can result in cellular damage. About 60 diseases take part in this group with total incidence of about 1:7000–8000. LSDs typically present in infancy and childhood, although adult-onset forms also occur.

Most of them have a progressive neurodegenerative clinical course, although symptoms in other organ systems are frequent. The etiology and pathogenetic aspects of their main clinical entities: mucopolysaccharidosis, glycolipidosis, mucopolipidosis, glycoproteinosis, etc. are presented. Mucopolysaccharidoses caused by malfunctioning of lysosomal enzymes needed to break down glycosaminoglycans are more frequent among LSD. Sphingolipidoses caused by defects of lipid catabolism are second for frequency group of LSD. The state-of-art in field of newborn screening, clinical, biochemical and molecular diagnostics of these grave diseases are discussed. The main directions of modern lysosomal storage diseases therapy are characterized: transplantation of hematopoietic stem cells; enzyme replacement therapy; therapy with limitation of substrate synthesis (substrate-reducing therapy); pharmacological chaperone therapy. Perspective directions for LSD therapy are gene therapy and genome editing which are at advanced preclinical stages.

Keywords: inborn errors of metabolism; lysosomal storage disorders; diagnosis; newborn screening; enzyme replacement therapy.

Наследственные болезни обмена (НБО) обусловлены нарушением каталитической функции различных ферментов. Это одна из наиболее многочисленных и хорошо изученных групп моногенных болезней человека, наследуемых чаще всего по аутосомно-рецессивному типу. Количество НБО приближается к 800 [33, 37], и каждое заболевание характеризуется комплексом специфических биохимических нарушений, связанных с наследственной недостаточностью определенного метаболического пути. Чаще всего у больных обнаруживаются инактивирующие мутации в генах соответствующих ферментов, но иногда и других белков, участвующих в их активации или транспорте. Патогенетические механизмы НБО связаны либо с накоплением токсических концентраций веществ, предшествующих ферментативному блоку, либо с дефицитом конечных продуктов реакции. Кроме того, блок метаболической цепи может сопровождаться достаточно выраженными «вторичными» биохимическими нарушениями.

Частоты различных нозологических форм НБО колеблются в очень широких пределах, от 1:10 000 новорожденных до 1 : 10⁵–10⁶, причем для многих из них характерны выраженные различия по этому параметру в разных этнических группах и популяциях [7]. В некоторых изолированных популяциях частоты НБО могут достигать значений 1 на 3000–5000 новорожденных. Суммарная частота НБО составляет 1 на 1000–5000 новорожденных.

Как правило, НБО — это тяжелые состояния, клинические проявления которых очень разнообразны. Часто они включают задержку психомоторного развития, судорожный синдром, миопатию, скелетные аномалии, рецидивирующие коматозные состояния, кетоацидоз, гепатоспленомегалию, мальабсорбцию, атаксию, синдром внезапной смерти. Для большинства НБО описаны младенческие, детские, взрослые и в некоторых случаях даже бессимптомные формы заболевания. Различия в начале и тяжести течения заболевания определяются

остаточной активностью фермента, что в свою очередь, зависит от типа соответствующей мутации. При неонатальных и детских формах, часто заканчивающихся ранним летальным исходом, активность фермента не определяется или составляет значительно менее 1 % нормы; при ювенильных формах она варьирует в пределах от 0,5 % до нескольких процентов, а при взрослых, как правило, превышает 5 %, иногда достигая нескольких десятков процентов при стертых формах заболевания. Но в некоторых случаях значительный фенотипический полиморфизм наблюдается у больных, состоящих в кровном родстве и имеющих идентичные мутации, что указывает на возможность влияния средового и/или генотипического фона на проявление мутации [10, 18].

НБО разделяют на 22 группы в зависимости от внутриклеточной локализации нарушения — лизосомные, митохондриальные, пероксисомные, или типа поврежденного метаболического пути — аминокислотопатии, органические ацидурии, нарушения обмена углеводов, липидов, стероидов и других гормонов, пуринов и пиримидинов, билирубина, порфирина и др. Однако классификация НБО не всегда является однозначной, в том числе и потому, что некоторые метаболические пути пересекаются. Наиболее многочисленны по количеству нозологических форм группы, объединяющие нарушения обмена органических кислот и аминокислот, лизосомные болезни накопления, митохондриальные заболевания, нарушения обмена углеводов и гликогена.

На клиническом уровне диагноз НБО может быть только заподозрен. Ведущая роль в диагностике НБО принадлежит биохимическим методам. На первом этапе проводится анализ соответствующих метаболитов, а на следующем — выявление дисфункции мутантного белка посредством оценки его активности и/или количества. Определение концентрации метаболитов в биологических жидкостях, прежде всего в моче и крови,

их качественный или полуколичественный анализ часто позволяет с высокой достоверностью заподозрить определенную группу НБО или даже нозологическую форму. При этом обычно используют различные виды спектрофотометрии и хроматографии, прежде всего tandemную масс-спектрометрию, позволяющую за несколько минут охарактеризовать структуру, определить молекулярную массу и провести количественную оценку большого числа веществ. При биохимической диагностике НБО в одной пробе определяют около 50 соединений.

Наиболее полную биохимическую диагностику НБО в нашей стране проводят в Медико-генетическом научном центре (МГНЦ) РАМН в лаборатории наследственных болезней обмена веществ, которую в течение многих лет возглавляла К.Д. Краснопольская. В лаборатории собрана и охарактеризована большая выборка пациентов. На протяжении всей своей жизни Ксения Дмитриевна привлекала внимание врачей, медицинских генетиков и специалистов других МГЦ страны к проблеме НБО, публикуя статьи и выступая на различных конференциях, совещаниях, съездах. Результаты этой многолетней работы обобщены в уникальной монографии К.Д. Краснопольской [10], выпущенной ее учениками, которые успешно продолжают начатое дело под руководством Е.Ю. Захаровой [7].

Объективная диагностика НБО достигается при идентификации инактивирующих мутаций в соответствующих генах. В настоящее время в ряде отечественных молекулярно-диагностических центров и, прежде всего, в ФБГНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова проводят ДНК-диагностику НБО с использованием методов «секвенирования нового поколения». В качестве еще одного примера в центре «Геномед», который был создан на базе лаборатории молекулярной патологии МГЦ Москвы, предлагается молекулярно-диагностическая панель для одновременной оценки состояния 500 генов, ассоциированных с НБО.

Среди НБО особое место занимают **лизосомные болезни накопления** (ЛБН) — гетерогенная группа рецессивных заболеваний, включающая около 60 нозологических форм [4, 33]. Все они обусловлены генетическими нарушениями функций лизосом, контролирующих процессы внутриклеточного расщепления большинства биологических макромолекул, таких как гликолипиды, гликозаминогликаны, гликопротеины. Общая частота ЛБН составляет 1 на 7–8 тыс. новорожденных [7]. Встречаемость каждого отдельного заболевания колеблется в пределах 1 : 10 000–100 000, а в большинстве случаев может быть значительно ниже.

В лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН с 1992 по 2009 гг. было выявлено и охарактеризовано более 900 пациентов с 25 нозологическими формами ЛБН, что позволило оценить спектры и частоты этих заболеваний в России [7, 10].

Первичные лизосомы образуются из аппарата Гольджи. Сливаясь с другими мембранными пузырьками, они формируют вторичные лизосомы, содержащие материал, попавший в клетку в результате эндоцитоза или поглощаемый в процессе аутофагии. Лизосомы являются центральным компонентом эндосомно-лизосомной системы, которая работает в связке с шаперон-медиаторной системой аутофагии.

Лизосомные ферменты относятся к классу кислых гидролаз, основная функция которых состоит в расщеплении макромолекул на их первичные составляющие: аминокислоты, моносахариды, жирные и нуклеиновые кислоты. Это кислая и щелочная фосфатазы, глюкозо-6-фосфатаза, липазы, холинэстераза, протеазы, уреазы и др. Гидролазы синтезируются в эндоплазматической сети, а затем подвергаются посттрансляционному процессингу — гликозилируются путем присоединения олигосахаридов и приобретают концевой остаток маннозо-6-фосфата. В таком виде гидролазы транспортируются в первичные лизосомы. Генетические нарушения любой стадии синтеза и созревания этих ферментов приводят к накоплению в лизосомах соответствующих специфических субстратов — мукополисахаридов, ганглиозидов, липидов, гликопротеинов и др. Как следствие — увеличение числа лизосом, что морфологически выявляется в появлении так называемых пенистых клеток. Накопление нерасщепленных макромолекул может достигать значительных размеров, особенно в тех тканях и органах, для которых характерна повышенная скорость обновления. Некоторые ЛБН обусловлены генетическими нарушениями белков, участвующих в биогенезе лизосом, а также белков-активаторов, солюбилизирующих нерастворимые субстраты (гликолипиды), и белков, контролирующих везикулярный транспорт лизосомных ферментов или подлежащих гидролизу субстратов [5, 33].

Клетки мононуклеарной фагоцитарной системы особенно богаты лизосомами, и таким образом часто вовлечены в патологический процесс при ЛБН. Органами-мишенями являются естественные места разрушения соответствующих макромолекул. Так, при нарушении катаболизма миелина в процесс вовлекается белое вещество головного мозга; накопление нерасщепленных макромолекул в тканях центральной нервной системы (ЦНС),

как правило, обуславливает развитие нейродегенеративных процессов и умственной отсталости. При накоплении метаболитов в паренхиматозных органах развивается гепатоспленомегалия, анемия и тромбоцитопения; накопление патологического материала в костной ткани способствует развитию множественного дизостоза; а при накоплении мукополисахаридов, присутствующих в большинстве тканей, наблюдается генерализованное повреждение многих органов и систем [33].

У больных неврологические нарушения часто сочетаются с признаками дизморфогенеза (грубые черты лица, макроглоссия), гепатоспленомегалией, скелетными нарушениями, развитием контрактур, пупочной грыжи, патологией сердечно-сосудистой системы (аритмия или кардиомегалия), поражением органа зрения (помутнение роговицы или симптом «вишневой косточки») [9, 11–14, 17]. В настоящее время выделяют следующие группы лизосомных болезней накопления: мукополисахаридозы, липидозы, муколипидозы, олигосахаридозы, нейрональные цериодные липофусцинозы и др. [3, 6, 15].

Среди лизосомных болезней чаще всего встречаются **мукополисахаридозы** (МПС) — генетически гетерогенная группа рецессивных болезней с высоким уровнем клинического полиморфизма [9, 13, 14]. Все МПС обусловлены мутациями в генах лизосомных ферментов, участвующих в деградации гликозаминогликанов (ГАГ), или мукополисахаридов. Вследствие недостаточности этих ферментов во многих органах и системах происходит накопление избыточного количества частично деградированных ГАГ — углеводных структур, ковалентно связанных с коровыми белками протеогликанов. ГАГ по химической структуре являются линейными полимерами, содержащими аминоксахар (N-ацетилированный или N-сульфатированный) и уроновую или идуроновую кислоту, которые образуют специфические для каждого типа дисахаридазные единицы. К ГАГ относятся гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты типов А, В и С, кератинсульфат, гепарансульфат и гепарин.

Во внеклеточном пространстве распределены наиболее многочисленные хондроитинсульфат и дерматансульфат протеогликанов. Их взаимодействия с коллагеновыми и эластическими волокнами обеспечивают механические свойства многих соединительных тканей. В отличие от этого, гепарансульфат протеогликанов являются трансмембранными белками и выполняют функции рецепторов для белков внеклеточного матрикса, ростовых факторов и ангиогенных пептидов.

Синтез ГАГ начинается путем переноса ксилоты на сериновые остатки в коровый белок проте-

огликанов. При последовательном добавлении двух остатков галактозы и глюкуроновой кислоты формируется общая связанная структура, присутствующая в большинстве типов протеогликанов. Альтернативное добавление к этой структуре остатков N-ацетилглюкозы (GlcNAc) или N-ацетилгалактозы (GalNAc) приводит к образованию гепарансульфата или хондроитинсульфата соответственно. Деградация протеогликанов — нормальный физиологический процесс. Он осуществляется двумя классами ферментов — протеиназами (экзо- и эндопептидазами), расщепляющими стержневой белок, и гликозидазами, расщепляющими цепи ГАГ и олигосахариды [33].

Для всех МПС характерна множественность поражения, одновременное вовлечение в патологический процесс многих органов и систем больного. Основными клиническими проявлениями МПС считаются грубые гротескные черты лица — «гаргоизм», резкое отставание в росте, множественный дизостоз, тугоподвижность суставов, грыжи, гепатоспленомегалия, помутнение роговицы и глаукома, гипертелоризм, снижение интеллекта, тугоухость, со стороны сердечно-сосудистой системы — гипертрофическая кардиомиопатия и миксоматозная дегенерация клапанов, чаще аортального и митрального, с развитием их недостаточности или стеноза в исходе заболевания. Как правило, при рождении клинический диагноз не может быть поставлен. Проявления заболевания формируются постепенно в течение первых нескольких месяцев или даже лет жизни и в дальнейшем прогрессируют. В клинической практике МПС часто делят на 2 группы — гурлероподобный и моркиоподобный фенотипы. Наблюдается высокая генетическая гетерогенность МПС. В настоящее время идентифицированы гены, мутантные при 11 наследственных типах этих заболеваний [15]. Моркиоподобный фенотип характерен для синдромов Моркио типов А и В, остальные типы составляют группу МПС с гурлероподобным фенотипом.

В табл. 1 представлены первичные биохимические дефекты, мутантные гены и продукты накопления при разных типах МПС.

Суммарная частота МПС в различных странах мира составляет 1,56 на 100 000 новорожденных [24]. Самый частый — МПС II типа, на долю которого приходится около 30 % всех случаев МПС в европейских странах и более 50 % в Японии. МПС I, III и IV типов в Европе составляют 12, 24 и 24 %, а в Японии 15, 16 и 10 % соответственно. МПС VI и VII типов встречаются реже, в Европе они составляют 7,3 и 2,4 % всех случаев МПС, а в Японии 1,7 и 1,3 % соответственно.

Таблица 1 / Table 1

Молекулярно-генетическая характеристика мукополисахаридоза (МПС)
Molecular genetic description of the mucopolysaccharidoses (MPS)

Синдром / Syndrome OMIM [37]	Белок, ген, локализация / Protein, gene, localization	Продукт накопления / Storage product
МПС тип I: синдром Гурлера, 607014; синдром Шейе, 607016; синдром Гурлера–Шейе, 607015 / MPS type I: Hurler syndrome, 607014; Scheie syndrome, 607016; Hurler–Scheie syndrome, 607015	Альфа-L-идуронидаза / Alpha-L-iduronidase <i>IDUA</i> ; 4p16.3	Дерматансульфат, гепарансульфат / Dermatan sulfate, heparan sulfate
МПС тип II: синдром Хантера / MPS type II Hunter syndrome 309900	Идуронат-2-сульфатаза / Iduronate 2-sulfatase <i>IDS</i> ; Xq28	Дерматансульфат, гепарансульфат / Dermatan sulfate, heparan sulfate
МПС тип IIIA: синдром Санфилиппо, тип A / MPS type IIIA: Sanfilippo syndrome A 252900	Гепаран-N-сульфатаза или сульфамидаза / Heparan N-sulfatase, or sulfamidase <i>SGSH</i> ; 17q25.3	Гепарансульфат / Heparan sulfate
МПС тип IIIB: синдром Санфилиппо, тип B / MPS type IIIB: Sanfilippo syndrome B 252920	A-N-ацетил-глюкозаминидаза / Alpha-N-acetylglucosaminidase <i>NAGLU</i> ; 17q21.1	Гепарансульфат / Heparan sulfate
МПС тип IIIC: синдром Санфилиппо, тип C / MPS type IIIC: Sanfilippo syndrome C 252930	Ацетил-КоА: α-глюкозаминидаза- N-ацетилтрансфераза / Acetyl CoA: alpha-glucosaminide acetyltransferase <i>HGSNAT</i> ; 8p11.1	Гепарансульфат / Heparan sulfate
МПС тип IIID: синдром Санфилиппо, тип D / MPS type IIID: Sanfilippo syndrome D 252940	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза / N-acetylglucosamine-6-sulfatase <i>GNS</i> ; 12q14	Гепарансульфат / Heparan sulfate
МПС тип IVA: синдром Моркио, тип A / MPS type IVA: Morquio syndrome A 253000	Галактозамин-6-сульфат-сульфатаза / Galactosamine-6-sulfate sulfatase <i>GALNS</i> ; 16q24.3	Кератансульфат, хондроитин-6- сульфат / Keratan sulfate, chondroitin-6-sulfate
МПС тип IVB: синдром Моркио, тип B / MPS type IVB: Morquio syndrome B 253010	Бета-галактозидаза-1 / Beta-galactosidase-1 <i>GLB1</i> ; 3p21.33	Кератансульфат / Keratan sulfate
МПС тип VI: синдром Марото–Лами / MPS type VI: Maroteaux–Lamy syndrome 253200	Арилсульфатаза B / Arylsulfatase B <i>ARSB</i> ; 5q11-q13	Дерматансульфат / Dermatan sulfate
МПС тип VII: синдром Слая / MPS type VII: Sly syndrome 253220	Бета-глюкуронидаза / Beta-glucuronidase <i>GUSB</i> ; 7q21.11	Гепарансульфат, дерматансульфат / Heparan sulfate, dermatan sulfate
МПС тип IX / MPS type IX 601492	Гиалуронидаза / Hyaluronidase <i>HYAL1</i> ; 3p21.31	Кератансульфат, гепарансульфат / Keratan sulfate, heparan sulfate

Соотношение частот различных типов МПС в России приближается к Европейским значениям [7].

Причинами наследственных **гликолипидозов** является недостаточность лизосомных ферментов, участвующих в катаболизме липидов, или нарушение одной из стадий синтеза, транспорта и деградации липопротеидов, в состав которых входят все основные плазменные липиды — триглицериды, фосфолипиды, холестерин и свободные жирные кислоты [1, 11, 12, 17]. Эти болезни характеризуются аномальным отложением в различных органах и тканях больного большого количества нерасщепленных продуктов жирового обмена.

Основную часть гликолипидов составляют сфинголипиды, наиболее распространенные из которых — это сфингомиелины, цереброзиды, или гликосфинголипиды, ганглиозиды и сульфатиды. Сфингомиелины состоят из сфингозина, который может быть соединен с фосфохолином или фосфэтаноламином. Эти фосфолипиды расположены на внешней стороне липидного слоя клеточной мембраны и особенно обильно представлены в миелиновой оболочке аксонов. Цереброзиды, или гликосфинголипиды, также являются компонентами клеточных мембран. В их состав входит сфингозин, жирные кислоты и углеводы, которые могут быть

представлены галактозой или, реже, глюкозой — галактоцереброзиды и глюкоцереброзиды соответственно. Составной частью гликофинголипидов, расположенных на внешней поверхности большинства клеточных мембран, являются ганглиозиды (GM1, GM2 и GA2.). Их особенно много в клетках нервной системы. Сульфатиды участвуют в построении миелиновой оболочки нервных волокон [33].

Лизосомные болезни, обусловленные наследственной недостаточностью сфинголипидов, называются **сфинголипидозами**. Катаболизм сфинголипидов происходит в лизосомах, где гликогидролазы деградируют их путем последовательного отделения терминальных сахаров до корового церамида. Среди сфинголипидозов выделяют такие группы заболеваний, как гликофинголипидозы, или цереброзидозы, ганглиозидозы и лейкодистрофии. К цереброзидозам относят болезнь Фабри [17], глюкозилцерамидный липидоз, или болезнь Гоше [12], липогрануломатоз, или болезнь Фарбера, и сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Нимана–Пика [11].

К ганглиозидозам относят ганглиозидоз GM1 и три ганглиозидоза GM2 — I и II типа, или болезни Тея–Сакса и Зандхоффа соответственно, а также типа АВ. К наследственным лейкодистрофиям относят болезнь Краббе, или глобоидноклеточную лейкодистрофию, метакроматическую лейкодистрофию, комбинированную недостаточность просопазина — предшественника белков-активаторов гидролиза сфинголипидов, и множественную сульфатазную недостаточность.

Для всех сфинголипидозов характерно наличие признаков, обусловленных внутриклеточным накоплением определенных сфинголипидов в печени, селезенке, легких, костном и головном мозге. В табл. 2 представлены первичные биохимические дефекты, мутантные гены и продукты накопления при разных типах гликолипидозов.

В основе **муколипидозов** лежит недостаточность ферментов, участвующих в процессинге лизосомных гидролаз, таких как N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансфераза — фермент, необходимый для присоединения маннозо-6-фосфата к олигосахаридам лизосомных ферментов. Без маннозо-6-фосфата ферменты не попадают в лизосомы и выводятся из клетки. Наиболее известный муколипидоз — «I-клеточная» болезнь, клиническая картина которой во многом напоминает синдром Гурлера, и псевдогурлеровская полидистрофия, отличающаяся более поздним началом и легким течением. В табл. 3 представлены первичные биохимические дефекты, мутантные гены и продукты накопления при разных типах муколипидозов.

Наследственные нарушения гликозидаз, участвующих в расщеплении олигосахаридов, могут стать причиной развития **олигосахаридозов**. Структура гликопротеинов в общем случае представляет собой белковый стержень и присоединенные к нему в процессе передвижения от рибосом к аппарату Гольджи олигосахаридные цепи. При этом могут быть использованы два метаболических пути: моносахарид-нуклеотидный и липид(долихол)-опосредованный. Оба пути обеспечивают присоединение к белкам фукозообогащенных олигосахаридных цепей посредством образования N-гликозидной связи между N-ацетилглюкозамином и аспарагином и O-гликозидной связи между N-ацетилгалактозамином и серином или треонином. Долихол-опосредованный метаболический путь используется для присоединения к белкам маннозообогащенных и сложных олигосахаридных цепей посредством образования N-гликозидной связи между N-ацетилглюкозамином и аспарагином.

Катаболизм олигосахаридных цепей осуществляется экzogликозидазами в лизосомах таким образом, что продукт деградации одного из ферментов служит субстратом для другого. Нарушение этих процессов приводит к развитию олигосахаридозов, или гликопротеинозов, к числу которых относятся маннозидозы, фукозидоз, аспартилглюкозаминурия. В табл. 4 представлены первичные биохимические дефекты, мутантные гены и продукты накопления при разных типах гликопротеинозов.

Нейрональный цероидный липофусциноз — группа аутосомно-рецессивных нейродегенеративных болезней, характеризующихся прогрессирующим недостатком зрения, миоклонус-эпилепсией, нейродегенерацией и накоплением аутофлюоресцентного липопигмента в нейронах и других клетках. Нейродегенеративный процесс сопровождается атаксией, прогрессирующей умственной отсталостью, психомоторными расстройствами. При классических формах болезнь дебютирует в возрасте 4–7 лет. В зависимости от времени появления первых симптомов и клинических особенностей выделяют три главных типа заболевания: младенческий, классический поздний младенческий и юношеский. Описано несколько атипичных форм заболевания с дебютом в позднем младенческом возрасте, включая «финский» вариант. Генетическая гетерогенность нейронального цероидного липофусциноза значительно больше. В настоящее время идентифицированы гены при 14 генетических формах заболевания.

Описаны и другие ЛБН, биохимическая характеристика которых не укладывается в описанные группы заболеваний. Это болезнь Ниманна–Пика

Таблица 2 / Table 2

Молекулярно-генетическая характеристика болезней накопления липидов
Molecular genetic description of the lipid storage disorders

Синдром / Syndrome OMIM [37]	Белок, ген, локализация / Protein, gene, localization	Продукт накопления / Storage product
Гликофинголипидозы / Glycosphingolipidoses		
Болезнь Фабри, недостаточность α -галактозидазы, тип A / Fabry disease, alpha-galactosidase A deficiency 300644	α -Галактозидаза A / Alpha-galactosidase A <i>GLA</i> ; Xq22.1	Глоботриаозилцерамид / Globotriaosylceramide (Gb3)
Болезнь Гоше, типы I, II, III / Gaucher disease, types I, II, III 230800	β -Глюкоцереброзидаза / Beta-glucocerebrosidase <i>GBA</i> ; 1q21	Глюкоцереброзид / Glucocerebrosid (GlcCer)
Липидоз сфингомиелиновый, болезнь Ниман- на–Пика, тип A/B / Sphingomyelin lipidosis, Niemann–Pick disease types A/B 257200	Сфингомиелиназа / Sphingomyelinase <i>SMPD1</i> ; 11p15.4-p15.1	Сфингомиелин / Sphingomyelin
Болезнь Фарбера, липогрануломатоз / Farber lipogranulomatosis 228000	Кислая церамидаза / Acid ceramidase <i>ASAH1</i> ; 8p22	Цереброзиды / Cerebrosides
Ганглиозидозы / Gangliosidoses		
Ганглиозидоз GM1, мукополисахаридоз типа IVB / GM1-gangliosidosis, mucopolysaccharidoses IVB 230500	Галактозидаза, бета-1 / Beta-galactosidase-1 <i>GLB1</i> ; 3p21.33	GM ₁ -ганглиозид / GM ₁ -ganglioside
GM2-ганглиозидоз тип I, варианты B, B1 и псевдо-AB, болезнь Тея–Сакса / GM2-gangliosidosis, type I, B, B1 and pseudo- AB variantes, Tay–Sachs disease 272800	Гексозаминидаза A, альфа / Hexosaminidase A, alpha <i>HEXA</i> ; 15q23-q24	GM ₂ -ганглиозид / GM ₂ -ganglioside
GM2-ганглиозидоз, вариант AB / GM2-gangliosidosis, variant AB 272750	Активатор гексозаминидазы / Hexosaminidase activator <i>GM2A</i> ; 5q31.3-q33.1	GM ₂ -ганглиозид / GM ₂ -ganglioside
GM2-ганглиозидоз, тип II, болезнь Зандхоффа / GM2-gangliosidosis, type II, Sandhoff disease 268800	Гексозаминидаза B, бета / Hexosaminidase B, beta <i>HEXB</i> ; 5q13	GM ₂ -ганглиозид / GM ₂ -ganglioside
Лейкодистрофии / Leukodystrophies		
Лейкодистрофия метахроматическая / Vetachromatic leukodystrophy 250100	Арилсульфатаза A / Arylsulfatase A <i>ARSA</i> ; 22q13	Сульфатиды / Sulfatides
Лейкодистрофия глобоидно-клеточная, болезнь Краббе / Globoid cell leukodystrophy, Krabbe disease 245200	Галактозилцерамидаза / Galactosylceramidase <i>GALC</i> ; 14q31	Галактоцереброзид / Galactocerebroside (GalCer)
Комбинированная недостаточность просапа- зина — предшественника сфинголипид-акти- ваторных белков (SAPs) / Combined prosaposin deficiency – precursor of sphingolipid activator proteins (SAPs) 611721	Просапозин, сапозин B, C, A / Prosaposin. Saposin B, C, A; <i>PRSP</i> ; 10q22.1	Липиды, сульфатиды, глюкоцере- брозид, галактоцереброзид / Lipides, sulfatides, galucocerebroside, galactocerebroside
Множественная сульфатазная недостаточ- ность, или сульфатидоз юношеский, болезнь Аустина / Multiple sulfatase deficiency, or juvenile sulfatidosis, Austin disease 272200	Сульфатазомодифицирующий фак- тор-1 / Sulfatase-modifying factor-1 <i>SUMF1</i> ; 3p26.1	Сульфатиды, дерматансульфат, ге- парансульфат, холестерилсульфат / Sulfatides, dermatan sulfate, heparan sulfate, cholesterol sulfate

Таблица 3 / Table 3

Молекулярно-генетическая характеристика муколипидозов
Molecular genetic description of the mucopolidoses

Синдром / Syndrome OMIM [37]	Белок, ген, локализация / Protein, gene, localization	Продукт накопления / Storage product
Сиалидоз, муколипидоз I / Sialidosis, mucopolipidosis I 256550	Нейраминидаза / Neuraminidase <i>NEU1</i> ; 6p21.33	Сиалосодержащие гликопротеиды, олигосахариды / Sialylated glycopep- tides, oligosaccharides
Муколипидоз II альфа/бета, или «I-клеточная» болезнь / Mucopolipidosis II alpha/beta, or I-cell disease 252500 Муколипидоз III, альфа/бета, или полиди- строфия псевдо-Гурлера / Mucopolipidosis III alpha/beta, or pseudo-Hurler polydystrophy 252600	N-ацетилглюкозаминил-1- фосфотрансфераза, альфа и бета / N-acetylglucos- amine-1-phosphotransferase, alpha and beta <i>GNPTAB</i> ; 12q23.2	Сиаловые гексасахариды / Sialyl-hexasaccharide
Муколипидоз III, гамма / Mucopolipidosis III, gamma 252605	N-ацетил-глюкозаминил-1- фосфотрансфераза, гамма / N-acetylglucosamine-1- phosphotransferase, gamma <i>GNPTG</i> ; 16p13.3	Олигосахариды / Oligosaccharides
Муколипидоз IV, или сиалилипидоз / Mucopolipidosis IV, or sialolipidosis 252650	Муколипин-1 / Mucolipin I <i>MCOLN1</i> ; 19p13.2	Фосфолипиды, сфинголипиды, мукополисахариды, ганглиозиды / Phospholipides, sphingolipides muco- polysaccharides, gangliosides

Таблица 4 / Table 4

Молекулярно-генетическая характеристика гликопротеинозов
Molecular genetic description of the glycoproteinosis

Синдром / Syndrome OMIM [37]	Белок, ген, локализация / Protein, gene, localization	Продукт накопления / Storage product
Альфа-маннозидоз / Alpha-mannosidosis 248500	Альфа-D-маннозидоза / Alpha-D-mannosidase <i>MAN2B1</i> ; 19p13.2	Альфа-маннозо-6-фосфат-содержащие оли- госахариды / Alpha-mannose 6-phosphate- containing oligosaccharides
Бета-маннозидоз / Beta-mannosidosis 248510	Бета-D-маннозидоза / Beta-D-mannosidase <i>MAN2B1</i> ; 4q24	Бета-маннозо-6-фосфат-содержащие олигосахариды / Beta-mannose-6-phosphate- containing oligosaccharides
Фукозидоз / Fucosidosis 230000	Альфа-L-маннозидоза / Alpha-L-mannosidase <i>FUCA</i> ; 1p36.11	Фукополисахариды, фукофинголипиды / Fucopolysaccharides, fucosphyngolipides
Аспартилглюкозаминурия / Aspartylglucosaminuria 208400	Аспартилглюкозаминидаза / Aspartylglucosaminidase <i>AGA</i> ; 4q34.3	Аспарагин, аспартилглюкозамин / Asparagine, aspartylglucosamin

типа С, болезнь Вольмана, болезнь накопления хо-
лестерина, цистиноз, болезнь Сала, пикнодизостоз
и др.

В последние годы во всем мире наблюдается
повышенное внимание к НБО и, особенно, ЛБН
не только в связи с разработкой эффективных мето-
дов их ранней молекулярной диагностики, включая
пренатальную, но и возможностью лечения этих
тяжелых состояний, которые до недавнего време-
ни считались полностью неизлечимыми [8, 15, 16].
Ведущими из предлагаемых терапевтических подхо-

дов являются ферментная заместительная терапия
[21, 28], терапия с ограничением синтеза субстра-
тов (субстратредуцирующая терапия), фармаколо-
гическая шаперонотерапия, трансплантация гемо-
поэтических стволовых клеток [19, 23, 26, 34, 35].
Для некоторых заболеваний прошли успешную
апробацию на экспериментальных моделях мето-
ды генной терапии.

Приоритетным подходом в лечении пациентов
с ЛБН считается ферментная заместительная тера-
пия, при этом необходимые лекарственные препараты,

число которых в последнее время стремительно нарастает, производят с использованием методов генной инженерии. Экспериментальные исследования и проведенные в некоторых случаях клинические испытания показывают, что под влиянием подобных препаратов у больных наблюдается улучшение функций многих органов и систем, патологические изменения которых служат основной причиной тяжелой инвалидизации и летальных исходов. Наиболее успешной ферментная заместительная терапия показала себя при лечении пациентов с болезнью Гоше I типа [12] и некоторых формах МПС [2, 9, 13, 14]. Ее недостаток — высокая стоимость лекарственных препаратов, в приеме которых больные, как правило, нуждаются пожизненно.

Наиболее полные данные, касающиеся эффективности, ограничений и безопасности ферментной заместительной терапии, получены на примере МПС I, II, IVA, VI и VII типов [28]. Эти исследования в настоящее время прошли III фазу клинических испытаний и соответствующие препараты зарегистрированы в США и в некоторых странах Европы, включая Россию [2, 9, 13, 14]. Часто результаты этих испытаний, проведенных в разных центрах, носят противоречивый характер и зависят от тяжести течения заболевания, вовлеченности в патологический процесс различных органов и систем, возраста пациента при начале лечения, выработки противолечекарственных антител. У всех пациентов вырабатываются противолечекарственные антитела, но их роль в устойчивости к ферментной заместительной терапии изучена недостаточно. Общим можно считать то, что проводимая терапия оказывается эффективна в отношении снижения содержания ГАГ в моче и уменьшения объема печени и селезенки. Однако подобное лечение оказывает относительно небольшое влияние на кардиологические, скелетные, бронхолегочные проявления заболеваний, слух и зрение пациентов, что объясняется, по-видимому, ограниченным проникновением лекарственных препаратов в специфические ткани. При внутривенном введении препараты не проходят через гематоэнцефалический барьер и потому не способны оказывать влияние на патологические процессы, происходящие в ЦНС. Для преодоления этих сложностей разрабатываются методы введения лечебных препаратов в спинномозговую жидкость и ЦНС, использования вирусных векторов в качестве переносчиков генно-инженерных ферментных препаратов [8].

Субстратредуцирующая терапия основана на ограничении синтеза метаболитов, служащих источником токсичных соединений, путем избирательного подавления соответствующих ферментов. Этот подход оказался успешным при лечении паци-

ентов с болезнью Нимана–Пика типа C. Фармакологическая шаперонотерапия основана на способности некоторых химических соединений оказывать стабилизирующее действие на остаточную активность ферментов, недостаточность которых приводит к развитию НБО. Работы в этом направлении носят пока экспериментальный характер.

Переливание пуповинной крови от неродственных доноров и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток для лечения пациентов с НБО может применяться только в случае их ранней диагностики, до развития грубых морфологических изменений головного мозга и других органов и систем [30]. В этой связи важное значение приобретают вопросы включения ЛБН в программы неонатального скрининга, которые в ряде стран уже внедряются в клиническую практику [20, 25, 29, 36]. При этом чаще всего используют метод жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) на высушенных пятнах крови новорожденных. Результаты биохимического скрининга требуют дальнейшего подтверждения методами молекулярной генетики. Этот подход уже показал свою эффективность при ранней диагностике МПС II, IIIB, IVA, VI и VII типов [22, 26, 31]. Аналогичная стратегия может быть использована для разработки программ неонатального скрининга болезни Гоше, Фабри, Помпе, Краббе, Ниманна–Пика типа B, метахроматической лейкодисстрофии и других лизосомных болезней [27, 32].

Таким образом, в последние годы достигнут значительный прогресс в области биохимической и молекулярной диагностики НБО, включая ЛБН, как основы для их профилактики и пренатальной диагностики. Более того, намечены пути лечения от этих тяжелейших заболеваний и проведены первые успешные клинические испытания. И хотя эта работа находится пока в самом начале, ее перспективы внушают определенный оптимизм.

В дальнейших обзорах будут подробнее рассмотрены отдельные заболевания, входящие в различные группы ЛБН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А., и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2-х томах. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 792 с. [Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. Meditsinskie laboratornye tekhnologii. Rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike. V 2-kh tomakh. Moscow: GEHOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)]
2. Бучинская Н.В., Дубко М.Ф., Калашникова О.В., и др. Современные подходы к диагностике и лечению

- мукополисахаридоза. В сб. статей: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Под ред. А.Б. Масленникова. Вып. 14. – Новосибирск: АртЛайн, 2010. – С. 124–132. [Buchinskaya NV, Dubko MF, Kalashnikova OV, et al. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu mukopolisakharidoza. In: Molekulyarno-biologicheskie tekhnologii v meditsinskoj praktike. Ed. dy. A.B. Maslennikov. Issue 14. Novosibirsk: ArtLayn; 2010. P. 124-132. (In Russ.)]
3. Генетика в практике врача / под ред. В.Н. Горбуновой, О.П. Романенко – СПб: Фолиант, 2013. – 456 с. [Gorbunova VN, Romanenko OP, editors. Genetika v praktike vracha. Saint Petersburg: Foliant, 2013. 456 p. (In Russ.)]
 4. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний: учебное пособие для студентов медицинских вузов. – СПб.: Специальная Литература, 1997. – 287 с. [Gorbunova VN, Baranov VS. Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolevanii: uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov. Saint Petersburg: Spetsial'naya Literatura, 1997. 287 p. (In Russ.)]
 5. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика – путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 115–121. [Gorbunova VN. Molecular genetics – a way to the individual personalized medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013; 4(1):115-121. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED41115-121>
 6. Горбунова В.Н., Стрекалов Д.Л., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Клиническая генетика: учебник для вузов. – СПб: Фолиант, 2015. – 396 с. [Gorbunova VN, Strekalov DL, Suspitsyn EN, Imyanitov EN. Klinicheskaya genetika: uchebnik dlya vuzov. Saint Petersburg: Foliant, 2015. 396 p. (In Russ.)]
 7. Захарова Е.Ю. Оценка относительных частот и оптимизация методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней обмена веществ. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2012. – 254 с. [Zakharova EYu. Otsenka otnositel'nykh chastot i optimizatsiya metodov biokhimicheskoi i molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki nasledstvennykh boleznei obmena veshchestv [dissertation]. Moscow, 2012. 254 p. (In Russ.)]
 8. Захарова Е.Ю. Лечение лизосомных болезней накопления // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии – 2008. – Т. 7. – № 4. – С. 27–32. [Zakharova EYu. Treatment for lysosomal storage diseases. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2008;7(4):27-32 (In Russ.)]
 9. Союз педиатров России. Мукополисахаридоз тип I: клинические рекомендации. (утв. Минздравом России). – М.: Союз педиатров России, 2019. – 61 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Mukopolisakharidoz tip I: klinicheskie rekomendatsii. (utv. Minzdravom Rossii). Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2019. 61 p. (In Russ.)]
 10. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей. – М.: Фохат, 2005. – 364 с. [Krasnopol'skaya KD. Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv: spravochnoe posobie dlya vrachei. Moscow: Fokhat, 2005. 364 p. (In Russ.)]
 11. Куцев С.В., Захарова Е.Ю., Новиков П.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика, тип С. – М., 2015. – 29 с. [Kutsev SV, Zakharova EYu, Novikov PV, et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna-Pika, tip S. Moscow, 2015. 29 p. (In Russ.)]
 12. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Мамонов В.Е., и др. Национальные клинические рекомендации: диагностика и лечение болезни Гоше. – М.: Национальное гематологическое общество, 2014. – 21 с. [Lukina EA, Sysoeva EP, Mamonov VE, et al. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii: diagnostika i lechenie bolezni Goshe. Moscow: Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo, 2014. 21 p. (In Russ.)]
 13. Ассоциация медицинских генетиков. Методические рекомендации по ранней диагностике мукополисахаридозов. – М.: Ассоциация медицинских генетиков, 2019. – 56 с. [Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov. Metodicheskie rekomendatsii po rannei diagnostike mukopolisakharidozov. Moscow: Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov, 2019. 56 p. (In Russ.)]
 14. Союз педиатров России. Мукополисахаридоз II типа у детей. – М.: Союз педиатров России, 2016. – 31 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Mukopolisakharidoz II tipa u detei. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2016. 31 p. (In Russ.)]
 15. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления – актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 4. – С. 4–9. [Novikov PV. Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2014;59(4):4-9. (In Russ.)]
 16. Новиков П.В. Основные направления ранней диагностики и терапевтической коррекции наследственных заболеваний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии: (Вопросы охраны материнства и детства). – 2006. – Т. 51. – № 6. – С. 66–72. [Novikov PV. Main lines of early diagnosis and therapeutic correction of hereditary diseases in children. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2006;51(6):66-72. (In Russ.)]
 17. Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. – М., 2015. – 27 с.

- [Novikov PV, Asanov AY, Kopishinskaya SV, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Fabri. Moscow, 2015. 27 p. (In Russ.)]
18. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., и др. Основы перинатологии, 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 576 с. [Shabalov NP, Tsvelev YuV, Kira EF, et al. Osnovy perinatologii, 2-e izd., pererab. i dop. Shabalov NP, Tsvelev YuV, editors. Moscow: MEDpress-inform, 2002. 576 p. (In Russ.)]
 19. Barth AL, Horovitz DDG. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidosis Type II. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2018;6:232640981877909. <https://doi.org/10.1177/2326409818779097>
 20. Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, et al. Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management. *J Pediatrics*. 2017;182:363-370. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.036>
 21. Eisengart JB, Rudser KD, Xue Y, et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. *Genet Med*. 2018;20(11):1423-1429. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.29>
 22. Escolar M., Bradshaw J., Byers V. Th., et al. Development of a Clinical Algorithm for the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis III. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2020;8. <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0002>
 23. Hall E, Shenoy Sh. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Neonatal Perspective. *Neoreviews*. 2019;20(6): e336-e345. <https://doi.org/10.1542/neo.20-6-e336>
 24. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Molec Genet Metab*. 2017;121(3):227-240. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
 25. Langan ThJ, Jalal K, Amy L, et al Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms. *JIMD Reports*. 2020;52(1):35-42. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12093>
 26. Lum SH, Orchard PJ, Lund TC, et al. Outcome after a cord blood transplantation using busulfan pharmacokinetic targeted myeloablative conditioning for Hurler syndrome. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(1):91.e1-91.e4. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.08.033>
 27. Nakamura K, Hattori K, Endo F. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157(1):63-71. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30291>
 28. Parini R, Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2975. <https://doi.org/10.3390/ijms21082975>
 29. Peck DS, Lacey JM, White AL, et al. Incorporation of Second-Tier Biomarker Testing Improves the Specificity of Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type I. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(1):10. <https://doi.org/10.3390/ijns6010010>
 30. Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol*. 2014;76(5):747-753. <https://doi.org/10.1002/ana.24246>
 31. Scott CR, Elliott S, Hong X, et al. Newborn Screening for Mucopolysaccharidoses: Results of a Pilot Study with 100 000 Dried Blood Spots. *J Pediatr*. 2020;216: 204-207. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.09.036>
 32. Sanders KA, Gavrilov DK, Oglesbee D, et al. A Comparative Effectiveness Study of Newborn Screening Methods for Four Lysosomal Storage Disorders. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(2):44. <https://doi.org/10.3390/ijns6020044>
 33. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The Metabolic Basis of Inherited Disease 8th ed. NY: McGraw-Hill pub., 2001. 6338 p.
 34. Selvanathan A, Ellaway C, Wilson P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Preventing Neurocognitive Decline in Mucopolysaccharidosis Type II: A Case Series. *JIMD Reports*. 2018;41:81-89. https://doi.org/10.1007/8904_2018_104
 35. Taylor M, Khan Sh, Stapleton M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):e226-e246. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.012>
 36. Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Gene Metab*. 2013;110(1-2):42-53. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.06.007>
 37. OMIM. [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

◆ Информация об авторах

Виктория Николаевна Горбунова — д-р биол. наук, профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vngor@mail.ru.

◆ Information about the authors

Victoria N. Gorbunova — PhD, Professor, Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vngor@mail.ru.



БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

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



Категория обучающихся:

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

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий»
Педиатрического университета.

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

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





ДИСПЛАЗИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ ВЕН КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У РЕБЕНКА

© М.В. Азаров, Д.Д. Купатадзе, В.В. Набоков, Ю.Ю. Махин, Л.М. Колбая, И.В. Дюг

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Азаров М.В., Купатадзе Д.Д., Набоков В.В., Махин Ю.Ю., Колбая Л.М., Дюг И.В. Дисплазия магистральных вен крайне тяжелой степени у ребенка // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 85–89. <https://doi.org/10.17816/PED12285-89>

Поступила: 04.02.2021

Одобрена: 23.03.2021

Принята к печати: 23.04.2021

Дисплазия магистральных вен (ДМВ) известна по именам авторов, описавших данную патологию, как синдром Клиппеля–Треноне. Клиническая картина синдрома Клиппеля–Треноне в классическом описании авторов характеризуется триадой симптомов: сосудистыми пятнами, варикозными атипичными венами, гипертрофией мягких тканей и костей с увеличением объема и длины пораженной конечности. Следует подчеркнуть, что выраженность указанных симптомов зависит, прежде всего, от типа поражения (эмбриональный или фетальный) и степени тяжести поражения. Синдром Клиппеля–Треноне почти всегда носит спорадический характер, это означает, что он развивается у людей, не имеющих истории расстройства в семье. Исследования показывают, что это условие является следствием мутаций генов, которые не наследуются. Эти генетические изменения, которые называются соматическими мутациями, возникают случайным образом в одной клетке на ранних стадиях развития до рождения. Синдром Клиппеля–Треноне может быть вызван мутациями в гене *PIK3CA*. В данной статье представлено клиническое наблюдение – течение болезни ребенка первого года жизни при крайне тяжелой форме дисплазии магистральных вен. В представленном клиническом наблюдении необходимо обратить внимание на трудности лечения данного больного на фоне основного хронического заболевания. Лечение данных больных должно проводиться на базе многопрофильного стационара, включая специалистов по сосудистой хирургии, ортопеда и врача интенсивной терапии. На примере описанного случая продемонстрирована диагностическая тактика и хирургическое лечение. Очевидно, что своевременное хирургическое и консервативное лечение патологии у детей при дисплазии магистральных вен улучшает качество жизни и социальную адаптацию детей.

Ключевые слова: сосудистые мальформации; синдром Клиппеля–Треноне; вены; ангиология; флебография.

A CLINICAL CASE OF EXTREMELY SEVERE MAJOR VENES DISPLASIA IN A CHILD

© M.V. Azarov, D.D. Kupatadze, V.V. Nabokov, Yu.Yu. Makhin, L.M. Kolbaia, I.V. Dyug

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

For citation: Azarov MV, Kupatadze DD, Nabokov VV, Makhin YuYu, Kolbaia LM, Dyug IV. A clinical case of extremely severe major venes displasia in a child. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):85-89. <https://doi.org/10.17816/PED12285-89>

Received: 04.02.2021

Revised: 23.03.2021

Accepted: 23.04.2021

Dysplasia of the great veins (DMV) is known by the names of the authors who described this pathology as Klippel–Trenone syndrome. The clinical picture of the Klippel–Trenone syndrome in the classic description of the authors is characterized by a triad of symptoms: vascular spots, atypical varicose veins, hypertrophy of soft tissues and bones with an increase in the volume and length of the affected limb. It should be emphasized that the severity of these symptoms depends, first of all, on the type of lesion (embryonic or fetal) and the severity of the lesion. Klippel–Trenone syndrome is almost always sporadic, meaning that it develops in people with no family history of the disorder. Research shows that this condition is due to gene mutations that are not inherited. These genetic changes, called somatic mutations, occur randomly in a single cell during the early stages of development before birth. Klippel–Trenone syndrome can be caused by mutations in the *PIK3CA* gene. This article presents a clinical observation – the course of the disease of a 1-year-old child, with an extremely severe form of dysplasia of the great veins. In the presented clinical observation, attention is drawn to the difficulties of treating this patient against the background of the underlying chronic disease. The treatment of these patients should be carried out on the basis of a multidisciplinary hospital, which includes specialists in vascular surgery, an orthopedist and an intensive care physician. On the example of the described case, diagnostic tactics and surgical treatment are demonstrated.

It is obvious that timely surgical and conservative treatment of pathology in children with dysplasia of the great veins improves the quality of life and social adaptation of children.

Keywords: vascular malformations; the Klippel–Trenone syndrome; veins; angiology; phlebography.

ВВЕДЕНИЕ

Дисплазия магистральных вен (ДМВ) известна по именам авторов, описавших данную патологию, как синдром Клиппеля–Треноне (СКТ) [2, 7, 8]. Клиническая картина синдрома Клиппеля–Треноне в классическом описании авторов характеризуется триадой симптомов: сосудистыми пятнами, варикозными атипичными венами, гипертрофией мягких тканей и костей с увеличением объема и длины пораженной конечности. КТС почти всегда носит спорадический характер, это означает, что он развивается у людей, не имеющих истории расстройства в семье. Данный порок развития, как и синдром мальформации и капиллярной мальформации, относится к синдромам чрезмерного роста, вызванным мутациями в гене *PIK3CA* [1, 10, 11, 20, 22]. Эти состояния известны под названием «связанный с *PIK3CA* спектр разрастания» (PROS). Дифференциальный диагноз между венозными и артериовенозными дисплазиями в случаях полной формы синдрома Клиппеля–Треноне и крупных фистул при синдроме Вебера для хирургов, специально занимающихся данной проблемой, относительно несложен, однако разграничения этих заболеваний при невыраженной клинической картине представляет значительные трудности [3, 4]. Характеризуя методы обследования пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне, следует подчеркнуть, что в настоящее время решающее значение для диагностики и определения вида операции принадлежит флебографии и реже магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием контрастного усиления. Результаты МР исследования и флебографии в 100 % случаев совпадают с интраоперационными данными [5, 6, 17, 18, 21].

Лечение детей с дисплазией магистральных вен было и остается одной из наиболее сложных проблем хирургии детского возраста, что связано, прежде всего, с относительной редкостью заболевания, локализацией, широкой вариабельностью клинических проявлений [9, 12, 13, 19]. Глубокая венозная система у больных крайне тяжелой степенью ДМВ сформирована из патологического эмбрионального венозного бассейна (практически во всех случаях отмечается аплазия глубоких вен нижней конечности, отток крови осуществляется по единственной эмбриональной вене). Очевидно, что чем больше площадь тканей, вовлеченных в патологический процесс, тем больше должен

быть насторожен хирург [14]. Лечение должно быть комплексным и включать в себя терапию, направленную на предотвращение обострения хронического ДВС-синдрома [15, 16]. При крайне тяжелой степени заболевания (уродующая деформация, хронический распространенный ДВС-синдром) — утрате конечностью опороспособности — абсолютно показано оперативное лечение, причем в случае неопороспособной конечности не рекомендуется выполнять реконструктивные операции, определяя при этом индивидуальные показания к ампутации.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок одного года жизни, мужского пола, болен с рождения — уродующая гипертрофия правой нижней конечности, гладкие «винного» цвета сосудистые пятна на левой нижней конечности и туловище. В стуле, со слов матери, эпизодически прожилки крови. Отмечалось вращение ногтевой пластинки 1-го пальца правой стопы в мягкие ткани — удалена. Наблюдается в микрохирургическом отделении СПбГПМУ с возраста 1 год.

При осмотре: правая нижняя конечность значительно увеличена в размерах за счет всех ее сегментов, уродующая гипертрофия, имеются гладкие сосудистые пятна, переходящие на поясничную область и мошонку. Оба яичка в мошонке. На левой стопе имеется широкий первый межпальцевой промежуток, увеличение размеров 2, 3, 4, 5-го пальцев. На правой кисти отмечается значительное увеличение размеров 4-го пальца.

Лабораторное обследование: клинический анализ крови, биохимия крови, общий анализ мочи — норма. Коагулограмма: отмечается повышение Д-димер 2,29 мг/л (норма <0,5).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) области левой ягодицы: признаки лимфангиомы с вариксами общим размером $9,6 \times 2,74 \times 7,69$ см. УЗИ мошонки: оба яичка в мошонке, в правой половине оболочки отечные, небольшое количество свободной жидкости. У верхнего полюса яичка справа определяется кистозное образование, расположенное по ходу семенного канатика.

Выполнена внутрикостная флебография правой нижней конечности (рис. 1) — отмечается аплазия, гипоплазия, аневризматические расширения вен голени и подколенного венозного сегмента, отсутствует контрастирование подвздошно-бедренного венозного сегмента справа, основной отток крови идет через

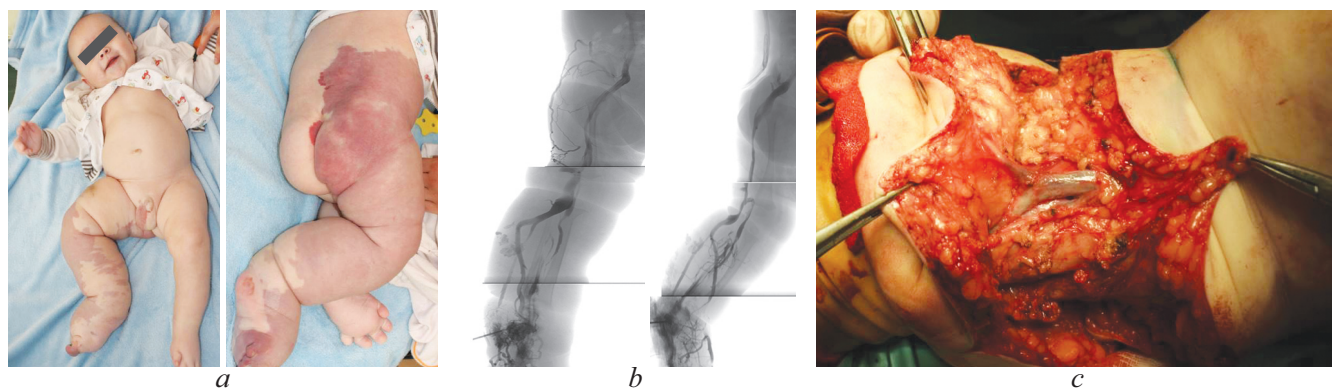


Рис. 1. Пациент К.В., 1 год: дисплазия магистральных вен, эмбриональный тип, крайне тяжелая степень: *a* – внешний вид, *b* – восходящая флебография, *c* – эмбриональная вена в подкожной клетчатке подколенной области (этап операции)
Fig. 1. Patient K.V., 1 years old: dysplasia of the main veins, embryonic type, extremely severe: *a* – appearance, *b* – ascending phlebography, *c* – embryonic vein in the subcutaneous tissue of the popliteal region (operation stage)



Рис. 2. Пациент К.В., 2 года: дисплазия магистральных вен, эмбриональный тип, крайне тяжелая степень: *a, b* – внешний вид после операции; *c* – внешний вид с протезом
Fig. 2. Patient K.V., 2 years old: dysplasia of the main veins, embryonic type, extremely severe grade: *a, b* – appearance after surgery; *c* – appearance with a prosthesis

систему эмбриональных вен по заднее-латеральной поверхности голени и бедра (седалищная девиация).

Ангиохирургическая коррекция порока невыполнима, так как отток венозной крови осуществляется сосудами, расположенными в подкожно-жировой клетчатке. Отсутствие глубоких вен на фоне проявлений ДВС-синдрома, прогрессирование фибротизации мышц и связанные с ней контрактуры суставов, выраженное нарушение функции конечности расценено как показания к ампутации. Ситуация обсуждена с родителями, принято совместное решение о ее проведении.

В возрасте двух лет выполнена ампутация правой нижней конечности на уровне бедра. Фигурные разрезы на правом бедре с выкраиванием трех кожно-подкожно-апоневротических лоскутов (большого по медиальной поверхности из «здоровой кожи» и меньших по размерам по латеральной и задней поверхности с сосудистыми пятнами). В подкожной клетчатке выраженный фиброз. По заднелатераль-

ной поверхности мобилизована крупная эмбриональная вена до 1,0 см в диаметре, которая перевязана и пересечена. С техническими трудностями из-за паравазального фиброза выделен бедренный сосудисто-нервный пучок в средней трети бедра. Бедренный нерв пересечен после периневрального введения раствора нарпина. Бедренная вена отсутствует, в ее проекции определяется рубцовый тяж, артерия не изменена. Сосуды перевязаны, прошиты и пересечены. Выделен седалищный нерв, периневрально введен раствор нарпина, нерв пересечен. Бедренный нерв сопровождает крупная вена в диаметре до 1,0 см (перевязана, пересечена), фиброзно измененные мышцы пересечены, бедренная кость перепилена, ее края обработаны. Тщательный гемостаз электрокоагуляцией и прошиванием тканей. Выкроенными лоскутами закрыт торцевой дефект бедра (большой частью медиальным лоскутом со «здоровой кожей»). Послеоперационный период гладкий, заживление ран первичное (рис. 2).

В раннем послеоперационном периоде отмечалась гипопроотеинемия (общий белок 44,3 г/л), в связи с чем выполнена трансфузия свежезамороженной плазмы, инфузия альбумина. В послеоперационном периоде ребенок находился в отделении реанимации, где получал антибактериальную (цефтриаксон), гемостатическую (Транексам, Дицинон), инфузионную, симптоматическую терапию, препараты железа, местное лечение — перевязки. В послеоперационном периоде мать отмечает значительное улучшение общего состояния ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор вида хирургического лечения при дисплазии магистральных сосудов следует производить с учетом тяжести заболевания. При крайне тяжелой степени дисплазии магистральных сосудов целесообразно отказаться от проведения реконструктивных операций, заменив их тщательно выверенной по объему ампутацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азаров М.В., Купатадзе Д.Д., Набоков В.В., Кочарян С.М. Анатомо-хирургические особенности сосудов нижних конечностей при дисплазии магистральных вен у детей в зависимости от типа и степени тяжести заболевания по данным контрастной флебографии // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 25–32. [Azarov MV, Kupatadze DD, Nabokov VV, Kocharyan SM. Anatomic and surgical features of lower extremities blood vessels in case of major veins dysplasia in children with various type and severity of the disease according to data of contrast flebography. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(2): 25-32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED11225-32>
2. Азаров М.В., Купатадзе Д.Д., Набоков В.В. Синдром Клиппеля–Треноне. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 2. – С. 78–86. [Azarov MV, Kupatadze DD, Nabokov VV. Klippel–Trenone syndrome. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(2):78-86. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED9278-86>
3. Исаков Ю.Ф., Тихонов Ю.А., Тихонов Ю.А. Врожденные пороки периферических сосудов у детей. – М.: Медицина, 1974. – 116 с. [Isakov YuF, Tikhonov YuA, Tikhonov YuA. Vrozhdennye poroki perifericheskikh sosudov u detei. Moscow: Meditsina, 1974. 116 p. (In Russ.)]
4. Купатадзе Д.Д. Ангиомикрохирургия в педиатрии. – СПб, 2016. [Kupatadze DD. Angiomikrokhirurgiya v pediatrii. Saint Petersburg, 2016. (In Russ.)]
5. Купатадзе Д.Д., Азаров М.В., Набоков В.В. Клиника, диагностика и лечение детей с дисплазией магистральных вен // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 101–106. [Kupatadze DD, Azarov MV, Nabokov VV. Clinic, diagnosis and treatment of children with dysplasia of the main veins. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(3):101-106. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/PED83101-106>
6. Макаров Л.М., Иванов Д.О., Поздняков А.В., и др. Компьютерная визуализация результатов биомедицинских исследований // Визуализация в медицине. – 2020. – Т. 2. – № 3. – С. 3–7. [Makarov LM, Ivanov DO, Pozdnyakov AV, et al. Computer visualization of results biomedical research article title. *Visualization in medicine*. 2020;2(3):3-7. (In Russ.)]
7. Fereydooni A, Nassiri N. Evaluation and management of the lateral marginal vein in Klippel–Trénaunay and other PIK3CA-related overgrowth syndromes. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(3):482-493. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.12.003>
8. Klippel M, Trenaunay P. Noevus variqueux osteohypertrophique. *J des Praticiens*. 1900. Vol. 14. P. 65 (In French).
9. Klippel M., Trenaunay P. Du Noevus variqueux osteohypertrophique. *Arch Gen Med*. 1900;185:641-672 (In French).
10. Lee BB, Bergan J, Gloviczki P, et al. Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP) “International angiology”. 2009;28(6):434-451.
11. Lim Y, Fereydooni A, Brahmandam A, et al. Mechanochemical and surgical ablation of an anomalous upper extremity marginal vein in CLOVES syndrome identifies PIK3CA as the culprit gene mutation. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2020;6(3):438-442. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2020.05.013>
12. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative / overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*. 2015;166(8):1048-1054. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.069>
13. Maari C, Frieden IJ. Klippel–Trénaunay syndrome: the importance of “geographic stains” in identifying lymphatic disease and risk of complications. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):391-398. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.12.017>
14. Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, editors. *Mulliken & Young's Vascular Anomalies Hemangiomas and Malformations*, ed. 2. Oxford: University Press, 2013. 606-609 p. <https://doi.org/10.1093/med/9780195145052.001.0001>
15. Nassiri N, Cirillo-Penn NC, Thomas J. Evaluation and management of congenital peripheral arteriovenous malformations. *J Vasc Surg*. 2015;62(6):1667-1676. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.08.052>
16. Nassiri N, Thomas J, Cirillo-Penn NC. Evaluation and management of peripheral venous and lymphatic malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat*

- Disord.* 2016;4(2):257-265. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.09.001>
17. Ochoco GETD, Enriquez CAG, Urgel RJL, Catibog JS. Multimodality imaging approach in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8): e228257. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228257>
 18. Oduber CE, Young-Afat DA, Van der Wal AC, et al. The persistent embryonic vein in Klippel-Trenaunay syndrome. *Vasc Med.* 2013;18(4):185-191. <https://doi.org/10.1177/1358863X13498463>
 19. Uller W, Fishman SJ, Alomari AI. Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(4):208-215. <https://doi.org/10.1053/j.sem-pedsurg.2014.06.013>
 20. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J, et al. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Derm.* 2016;25(1):17-16. <https://doi.org/10.1111/exd.12826>
 21. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2015;136(1):203-214. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3673>
 22. Wetzel-Strong SE, Detter MR, Marchuk DA. The pathobiology of vascular malformations: insights from human and model organism genetics. *J Pathol.* 2017;241(2):281-293. <https://doi.org/10.1002/path.4844>

◆ Информация об авторах

Михаил Валерьевич Азаров — аспирант, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Azarov_89@mail.ru.

Дмитрий Дмитриевич Купатадзе — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ddkupatadze@gmail.com.

Виктор Владиславович Набоков — канд. мед. наук, доцент, кафедра хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vn59@mail.ru.

Юрий Юрьевич Махин — канд. мед. наук, доцент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mahin@inbox.ru.

Левтер Мамукаевич Колбая — детский хирург, лаборант, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: levterletter@mail.ru.

Игорь Витальевич Дюг — детский хирург, микрохирургическое отделение. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vdyug72@mail.ru.

◆ Information about the authors

Mikhail V. Azarov — Postgraduate Student, Department of Surgical Diseases of Childhood. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Azarov_89@mail.ru.

Dmitry D. Kupatadze — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Surgical Diseases of Childhood. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ddkupatadze@gmail.com.

Viktor V. Nabokov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vn59@mail.ru.

Yuri Yu. Makhin — MD, PhD, Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia. E-mail: mahin@inbox.ru.

Levter M. Kolbaia — Pediatric Surgeon, Laboratory Assistant, Department of Cardiovascular Surgery. St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia. E-mail: levterletter@mail.ru.

Igor V. Dyug — Pediatric Surgeon, Microsurgical Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dyug72@mail.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы <http://gpma.ru/science/pediatr/>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь

с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информации, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указанные фамилии лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать

договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (<http://www.icmje.org/recommendations/>), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-формы <http://gpma.ru/science/pediatr>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. Список литературы. В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

• В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

• В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

• Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

• Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

– англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

– русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner og jusstudenter. Tidsskr Nor Lægeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем /

Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovaniye izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском.**

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая

должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложено в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <https://journals.eco-vector.com/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.

ЦЕНТР НЕЙРОПСИХОЛОГИИ «Родина»

Проводит комплексную реабилитацию и абилитацию детей от 1 года, имеющих нарушения развития, и сопровождение их семей.

В работе специалисты центра используют методы нейропсихологической и логопедической коррекции, игровой терапии DIRFloortime, Денверскую модель раннего вмешательства.

Проводятся консультации и обучающие программы для родителей.

Адрес центра:

Санкт-Петербург, Загородный пр., 40, оф. 15

Телефон администратора: +7(999)027-50-14

E-mail: rodina-av@mail.ru

https://vk.com/npc_rodina

<https://www.facebook.com/cnprodina>

https://www.instagram.com/cnp_rodina

