

2020

ТОМ 11 Volume

Выпуск 4 Issue

Педиатр

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

В. Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, доцент. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

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

А. А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Д. Венто — доцент (Италия).

А. В. Губин — доктор медицинских наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ, (Москва).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Н. В. Скрипченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рецензируемый научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: *Pediatr (Saint Petersburg)*

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

Выходит 6 раз в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

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

ООО «Эко-Вектор»

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

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

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

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

<http://elibrary.ru>

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

Печатная версия по каталогу агентства

«Роспечать» 70 479

Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Наумов П. А. (генеральный директор)

Репьева Н. Н. (выпускающий редактор)

Смирнова И. В. (корректор)

Еленин В. А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100; тел: (812) 784-97-51 e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 14.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25. Заказ 113. Подписано в печать 10.11.2020.

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

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ю. В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

А. С. Симаходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И. Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С. Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

A. Grom — Prof., MD, PhD (medicine) Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Е.Н. Березкина, Д.О. Иванов, В.П. Новикова,
А.Н. Завьялова, А.В. Гостимский, А.М. Сусанина,
О.В. Лисовский*

Характер вскармливания новорожденных в перинатальном центре. Трудности первых дней 5

◆ EDITORIAL

*E.N. Berezkina, D.O. Ivanov, V.P. Novikova,
A.N. Zavyalova, A.V. Gostimskii, A.M. Susanina,
O.V. Lisovskii*

Character of feeding newborns in perinatal center. Problems of first week 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М.П. Лимаренко, Д.В. Искович

Клинические и морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Ремхельда 15

*Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, Е.В. Макаренко,
А.А. Жирков, Н.Е. Монахова, А.А. Вильниц,
Е.Ю. Горелик*

Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей 21

В.Л. Грицинская, Н.О. Санчат, М.С. Бадарчы

Неинвазивный пренатальный скрининг: опыт Республики Тыва 29

◆ ORIGINAL STUDIES

M.P. Lymarenko, D.V. Iskovich

Clinical and morphofunctional features of the cardiovascular system in children with Remheld syndrome 15

*L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, E.V. Makarenkova,
A.A. Zhirkov, N.E. Monakhova, A.A. Vilnits,
E.Yu. Gorelik*

Cortisol and laboratory indicators of systemic inflammation in case of bacterial purulent meningitis and viral encephalitis in children 21

V.L. Gritsinskaya, N.O. Sanchat, M.S. Badarchy

Non-invasive prenatal screening: experience in the Republic of Tyva 29

◆ ОБЗОРЫ

Д.О. Иванов, В.П. Новикова

Врожденная натриевая диарея 35

Н.А. Ефремова, Л.Г. Горячева, И.А. Карабак

Современные методы диагностики фиброза печени у детей 43

◆ REVIEWS

D.O. Ivanov, V.P. Novikova

Congenital sodium diarrhea 35

N.A. Efremova, L.G. Goryacheva, I.A. Karabak

Modern methods for diagnostics of liver fibrosis in children 43

◆ МНЕНИЯ, ГИПОТЕЗЫ, ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ

*П.А. Соболевская, Б.В. Андреев, А.Н. Гвоздецкий,
А.А. Долина, А.М. Степочкина, Ю.И. Строев,
В.И. Утехин, Т.В. Федоткина, Л.П. Чурилов*

Взаимосвязь психоневрологических нарушений и эндокринных параметров при аутоиммунном тиреоидите Хасимото 55

◆ OPINIONS, HYPOTHESES, DISCUSSION ISSUES

*P.A. Sobolevskaia, B.V. Andreev, A.N. Gvozdetskiy,
A.A. Dolina, A.M. Stepochkina, Y.I. Stroeov,
V.I. Utekhin, T.V. Fedotkina, L.P. Churilov*

The association of neuropsychiatric disorders and endocrine parameters in Hashimoto thyroiditis 55

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Е.В. Тимофеев, О.Р. Голубева, В.А. Исаков,
Е.В. Вютрих*

Случай тяжелого поражения сердца и почек у молодого мужчины с системной красной волчанкой 69

◆ CLINICAL OBSERVATION

*E.V. Timofeev, O.R. Golubeva, V.A. Isakov,
E.V. Vyutrikh*

Case of severe heart and kidney damage in a young man with systemic red lupus 69

◆ **КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ***А.К. Кутькова, М.В. Земляных*

Особенности переживания пожилыми пациентами кризиса, связанного с ампутацией стопы 77

◆ **CLINICAL PSYCHOLOGY***A.K. Kut'kova, M.V. Zemlianykh*

Features of experience of crisis associated with foot amputation by the elderly patients 77

◆ **ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ***А.И. Храмцов, Р.А. Насыров, Г.Ф. Храмцова*

Обучение врачей-патологоанатомов цифровой фотографии макропрепаратов 85

◆ **POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION***A.I. Khramtsov, R.A. Nasyrov, G.F. Khramtsova*

Training of pathologists in the digital macroscopic photography 85

◆ **ЮБИЛЕИ***Н.Д. Савенкова, Д.О. Иванов*

Михаил Степанович Маслов — выдающийся ученый, педиатр, педагог (к 135-летию со дня рождения) 91

◆ **ANNIVERSARIES***N.D. Savenkova, D.O. Ivanov*Mikhail Stepanovich Maslov – outstanding scientist, pediatrician, teacher (towards 135th anniversary) 91*В.Н. Горбунова*

Памяти Евгения Иосифовича Шварца 99

V.N. Gorbunova

In memoriam of Evgeny Iosifovich Schwartz 99

◆ **ИНФОРМАЦИЯ**

Правила для авторов 107

◆ **INFORMATION**

Rules for authors 107



ХАРАКТЕР ВСКАРМЛИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ. ТРУДНОСТИ ПЕРВЫХ ДНЕЙ

© Е.Н. Березкина, Д.О. Иванов, В.П. Новикова, А.Н. Завьялова, А.В. Гостимский, А.М. Сусанина, О.В. Лисовский

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

Для цитирования: Березкина Е.Н., Иванов Д.О., Новикова В.П., Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Сусанина А.М., Лисовский О.В. Характер вскармливания новорожденных в перинатальном центре. Трудности первых дней // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 5–13. <https://doi.org/10.17816/PED1145-13>

Поступила: 10.06.2020

Одобрена: 15.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Характер вскармливания и сроки прикладывания к груди являются ключевыми в формировании здоровья будущего поколения. В одноцентровом наблюдательном исследовании в отделении физиологии новорожденных Перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ изучен характер вскармливания и возникающие трудности при кормлении грудью у матерей здоровых новорожденных в первые дни после родов. Проведен анализ поощрения и поддержки грудного вскармливания во всех парах мать – младенец на протяжении пребывания в стационаре в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. Проанкетировано 103 женщины по вопросам социально-демографического характера (возраст, семейное положение, образование, способ родов), гестационном возрасте младенцев, массе тела при рождении, длине, окружности головы, оценке по шкале Апгар и способе кормления младенцев. Исключительно грудное вскармливание осуществляли 71 % опрошенных, 90 % кормили по требованию, трудности при грудном вскармливании выявлены у 41,7 % женщин. Наиболее распространенные жалобы: недостаток молока (17,48 %) и трещины сосков (8,74 %). Все женщины получили советы по устранению возникших проблем. Проведен анализ данных об источниках информированности женщин по вопросам грудного вскармливания и анализ консультативной помощи родильницам. Доказана необходимость постоянной профессиональной поддержки кормящих матерей в первые дни после выписки из роддома.

Ключевые слова: новорожденные; грудное вскармливание; трудности первых дней лактации.

CHARACTER OF FEEDING NEWBORNS IN PERINATAL CENTER. PROBLEMS OF FIRST WEEK

© E.N. Berezkina, D.O. Ivanov, V.P. Novikova, A.N. Zavyalova, A.V. Gostimskii, A.M. Susanina, O.V. Lisovskii

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

For citation: Berezkina EN, Ivanov DO, Novikova VP, Zavyalova AN, Gostimskii AV, Susanina AM, Lisovskii OV. Character of feeding newborns in perinatal center. Problems of first week. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):5-13. <https://doi.org/10.17816/PED1145-13>

Received: 10.06.2020

Revised: 15.07.2020

Accepted: 26.08.2020

The key to shaping the health of the future generation are the start timing of breastfeeding. In a single-center observational study in the Department of physiology of the newborn Perinatal Center, the nature of breastfeeding and problems in breast-feeding in mothers of healthy newborns in the first days after birth were evaluated. An analysis of the promotion and support of breastfeeding in 103 pairs (mother – infant) during hospital stay in accordance with WHO recommendations was conducted. Women were polled on socio-demographic issues (age, marital status, education, method of delivery), gestational age of infants, anthropometry, Apgar score and infant feeding method. 71% of newborn were exclusively breastfed. Problems with breastfeeding were found in 41.7% of women. The most often meet: hypogalactia (17.48%) and cracked nipples (8.74%). All women received advice on how to eliminate their causes. The importance of providing permanent specialized professional support in breastfeeding to overcome the difficulties of matters after discharge from the hospital has been proved.

Keywords: newborns; breastfeeding; problems of the first days of lactation.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что грудное вскармливание связано со снижением младенческой смертности и значительными преимуществами для здоровья как младенцев, так и их матерей [14, 16, 17, 19, 21, 25]. Поощрение и поддержка начала естественного вскармливания формирует лактационную доминанту у матери. Продолжительность исключительно грудного вскармливания младенцев является социально значимым показателем состояния общественного здравоохранения [14]. Однако уровень грудного вскармливания в странах с высоким доходом ниже рекомендованного международными экспертами [28]. Таким образом, существует необходимость в повышении осведомленности медицинских работников о факторах, способствующих увеличению периода грудного вскармливания, и в получении дополнительной информации об организации и поддержке лактации [6, 24]. Описан ряд различных биологических, психологических и медико-социальных факторов, снижающих вероятность того, что матери будут кормить грудью будущего ребенка [1, 5, 18, 22, 23]. Изучение проблем, с которыми сталкиваются матери во время грудного вскармливания сразу после рождения ребенка, может помочь медицинским работникам учреждений родовспоможения в преодолении этих трудностей и совершенствовании поддержки естественного вскармливания [24].

Цель настоящего исследования состояла в изучении характера вскармливания здоровых новорожденных в физиологическом отделении Перинатального центра и возникающих трудностей становления лактации у кормящих матерей в первые дни после родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами статьи проведено одноцентровое наблюдательное исследование в отделении физиологии новорожденных Перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ. Учреждение является центром по уходу за новорожденными III уровня, который рассчитан на 116 коек. В нем оказывают помощь беременным женщинам, проживающим как в Санкт-Петербурге, так и в других регионах России. В соответствии с десятью шагами к успешному грудному вскармливанию, на протяжении пребывания в стационаре в парах мать–младенец проведен анализ способов поощрения и поддержки естественного вскармливания [26]. При выписке матерей с детьми из отделения опрошены 103 женщины с помощью оригинальной анкеты, включающей вопросы социально-демографического характера (возраст, семейное положение,

образование, способ родов), основные характеристики младенцев (гестационный возраст, масса тела при рождении, длина, окружность головы, оценка по шкале Апгар) и способ их вскармливания. Способ кормления был классифицирован в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): как исключительно грудное вскармливание (младенцы получают только грудное молоко и никакую другую пищу или питье, даже воду; растворы для пероральной регидратации, капли и сиропы, такие как витамины, минералы и лекарства разрешены); преобладающее грудное вскармливание (грудное молоко является основным источником питания ребенка, но разрешены такие жидкости, как вода и напитки на водной основе); дополнительное питание (младенцы в основном находятся на грудном вскармливании, но также потребляют молочные смеси и другие жидкие или немолочные продукты); и эксклюзивная смесь для кормления [27]. Кроме того, матерям был задан вопрос, сталкивались ли они с какими-либо трудностями в отношении грудного вскармливания. Если матери ответили «да», они должны были сообщить, с какими трудностями они столкнулись во время грудного вскармливания и как они были решены. Матери также должны были оценить поддержку грудного вскармливания, которую они получили от медицинских работников в отделении: (отлично, очень хорошо, удовлетворительно, плохо, очень плохо или неприемлемо). Согласно рекомендациям ВОЗ, определение качества медицинской помощи, содержание взаимодействия врача и пациента и уровень его удовлетворенности может служить основой для социально-психологического анализа качества медицинского обслуживания [2, 8, 9].

В исследование включены матери, родившие здоровых, доношенных (гестационный возраст ≥ 37 недель) новорожденных с массой тела при рождении ≥ 10 перцентилей для гестационного возраста. Критериями исключения являлись: многоплодная беременность, матери, чьи дети были приняты в отделения интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных или имели обстоятельства, которые могли бы помешать грудному вскармливанию (врожденные заболевания, хромосомные нарушения, заболевания легких, патология центральной нервной системы, нарушение обмена веществ, заболевания сердца или желудочно-кишечного тракта). Все женщины дали информированное согласие до того, как они приняли участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионных компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 12.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анкетирования родильниц получены данные о времени первого прикладывания новорожденного к груди матери после рождения (рис. 1).

Результат опроса родильниц показывает, что подавляющее большинство новорожденных (80 %) приложены к груди матери непосредственно в родильном зале или операционном блоке, что соответствует декларации ВОЗ и ЮНИСЕФ, направленной на охрану, поощрение и поддержку грудного вскармливания [27]. Основной причиной отсроченного прикладывания ребенка к груди матери (6 %), являлись медицинские противопоказания со стороны матери.

Известно, что оптимальным для доношенного ребенка является раннее прикладывание к груди — в течение 15–20 мин после родов или 4–6 ч после операции кесарево сечение [14, 26, 27]. Цель раннего прикладывания ребенка к груди — улучшить адаптацию новорожденных, оптимизировать последующее развитие центральной нервной системы, установить психологический контакт ребенка с матерью [14, 26, 27]. Также раннее прикладывание ускоряет инволюцию матки, снимает родовой стресс у родильницы, снижает риск возникновения гнойно-септических заболеваний матери и ребенка, стимулирует лактацию, способствует бифидум-трансформации микрофлоры кишечника ребенка и сокращает фазу транзиторного дисбиоза [4, 7, 13, 14]. Прикладывание ребенка к груди матери в перинатальном центре осуществлялось как до, так и после первичной обработки новорожденного и культи пуповины. При необходимости обезболивания женщины в родах, прикладывание новорожденного к груди осуществлялось после пробуждения женщины. Применение анестезиологического пособия не является противопоказанием к раннему прикладыванию ребенка к груди, так как используемые анестетики не проникают в переднее молоко, поступающее к ребенку [29].

Анализ способа кормления новорожденных, находящихся в палатах совместного пребывания матери и ребенка в акушерском физиологическом отделении, показал, что 90 % женщин придерживаются принципа кормления ребенка «по требованию». Строго по режиму вскармливались 10 % детей, получавших докорм молочной

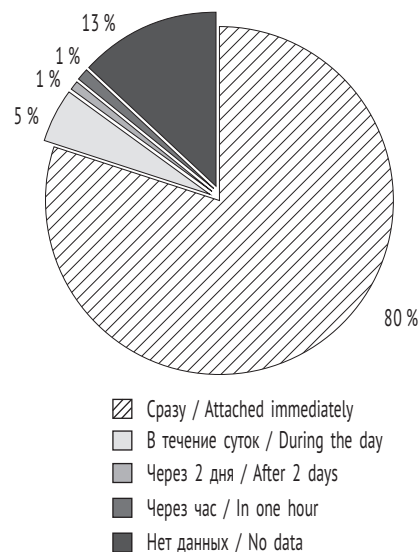


Рис. 1. Время с момента рождения, по истечении которого произошло первое прикладывание ребенка к груди матери

Fig. 1. The time of the first breastfeeding

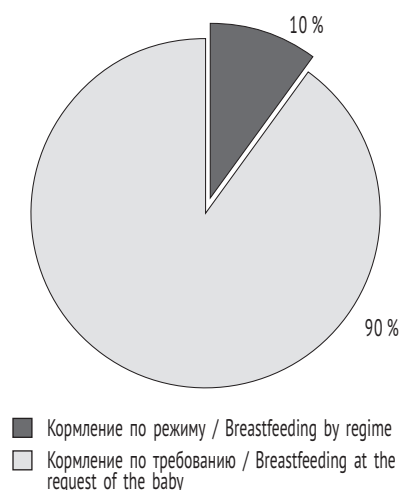


Рис. 2. Варианты кормлений новорожденных, находящихся в акушерском физиологическом отделении

Fig. 2. Breastfeeding options of newborns in the physiological department

смесью (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют о соблюдении отечественных и мировых рекомендаций по питанию новорожденных в перинатальном центре [14, 27].

Немаловажным аспектом при вскармливании новорожденных является не только количество кормлений в сутки, но и длительность прикладывания к груди. Данные, полученные по результатам ответов родильниц на вопрос об ограничении времени кормления, показал, что 98 % женщин не ограничивают своего ребенка по времени кормления как грудью, так и из рожка. Согласно

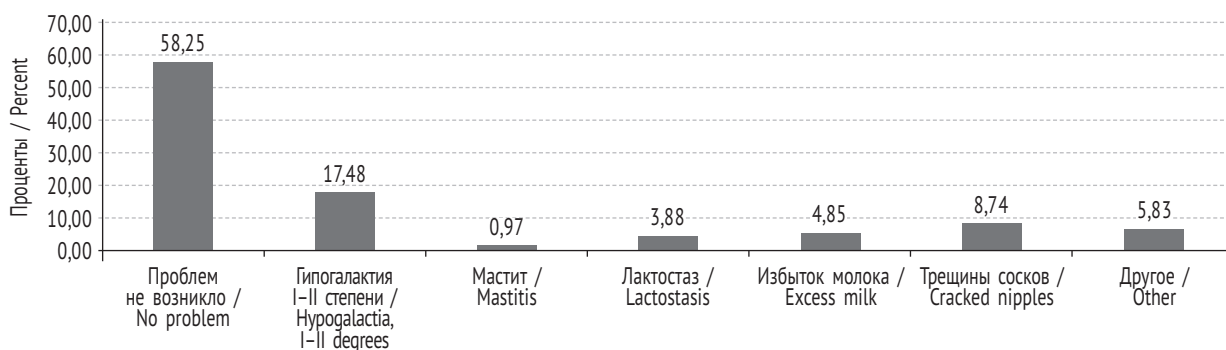


Рис. 3. Трудности, возникающие у матерей в первые дни лактации

Fig. 3. Difficulties by mothers in the first days of lactation

современным рекомендациям, длительность прикладывания к груди здорового ребенка в первые дни не должна ограничиваться, даже когда он практически ничего не высасывает, а дремлет у груди. Потребность в контакте и сосании может носить самостоятельный характер, относительно независимый от пищевого поведения [3, 15].

Анализ полученных на основании анкетирования данных показал, что большинство женщин не имело проблем с грудным вскармливанием. Как правило, эти женщины ранее посещали проводимые Перинатальным центром обучающие семинары психопрофилактической подготовки: «Школа для родителей», «Школа будущих мам», «День открытых дверей», были участницами программ ведения беременности. У них проводилась выработка доминанты лактации еще в дородовой период: предоставлялась полная информация о грудном вскармливании, о средствах, повышающих лактацию, о центрах поддержки естественного вскармливания; женщин убеждали в необходимости

сти кормления грудью, обучали технике грудного вскармливания и осуществляли подготовку молочных желез к кормлению.

Трудности при грудном вскармливании выявлены у 41,7 % женщин (рис. 3). Самые распространенные проблемы — недостаток молока (17,48 %) и трещины сосков (8,74 %). Медицинские сестры отделения проводили инструктаж по технике сцеживания молока и способам поддержания лактации при временной невозможности кормления ребенка грудью. Индивидуально обучали правилам прикладывания ребенка к груди и профилактике развития повторных трещин сосков.

По данным анкетирования, источниками информации женщин по вопросам грудного вскармливания в 25,9 % случаев явились медицинские сестры и акушерки, и в 21,2 % — лечащие врачи — акушеры-гинекологи (рис. 4). В шкалу «другое» (29,4 %) вошли такие варианты ответов, как: советы дали родственники, использовали ресурсы сети Интернет. Самостоятельно решали возникшие проблемы 23,5 % рожениц (вторые и последующие роды). Наряду с внешними источниками информации, женщины опираются на внутреннюю убежденность в необходимости естественного вскармливания, то есть на выработанную в период планирования и/или период беременности доминанту лактации.

Одной из задач сестринского персонала акушерского физиологического отделения является подбор и обучение матерей правильному использованию специальных устройств и аксессуаров для кормления — защитных накладок для кормления, молокоотсосов, охлаждающих гидрогелевых подушечек для груди, одноразовых или многоразовых прокладок для бюстгальтера, накладок для сбора грудного молока, подогревателей и стерилизаторов бутылочек и т. д. — с соблюдением мер безопасности. Помимо этого, женщины разясняют, как правильно применять, очищать и хранить эти устройства.

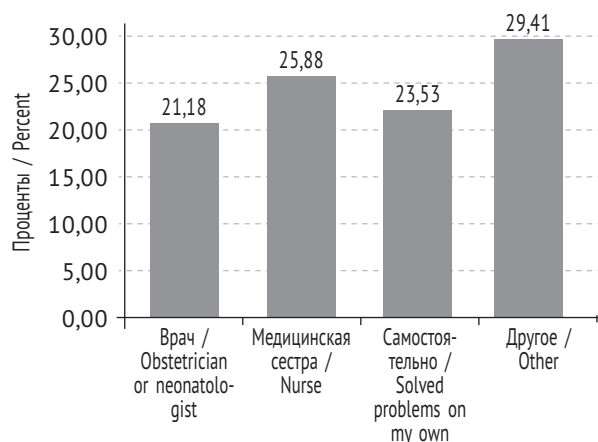


Рис. 4. Источники информации беременных по вопросам вскармливания новорожденных

Fig. 4. Sources of information for pregnant women on infant feeding

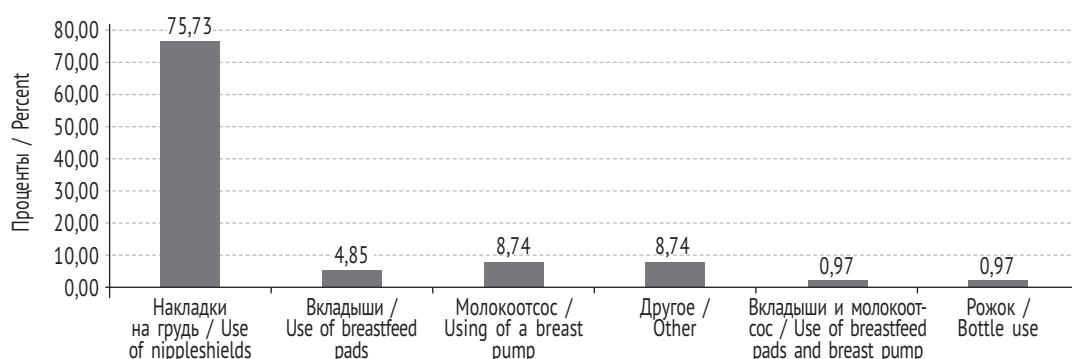


Рис. 5. Использование специальных устройств и аксессуаров при кормлении ребенка

Fig. 5. Special devices and accessories for use for breastfeeding

Также медперсонал объясняет вред необоснованного прекращения грудного вскармливания.

По результатам анкетирования, все женщины, которые принимали участие в опросе, использовали одно или несколько приспособлений для кормления ребенка (рис. 5). Самыми распространенными оказались защитные накладки для груди (75,7 %), используемые при болезненных ощущениях во время кормления грудью либо при слабом сосательном рефлексе у ребенка. Вторым (8,7 %) по распространенности использования в отделении оказался молокоотсос для сцеживания грудного молока, позволяющий наладить процесс лактации, стимулировать выработку молока при его недостатке, и необходимый для создания запаса пищи (индивидуального банка молока) для ребенка.

Далее был изучен характер питания детей, а также распространенность грудного вскармливания на момент выписки из Перинатального центра.

На рис. 6 показано процентное соотношение способов кормления новорожденных, составленное по результатам анкетирования пациенток акушерского физиологического отделения. Преобладающее количество детей (71 %) на момент выписки находилось исключительно на грудном вскармливании; 17 % — на смешанном (получение дополнительного питания в виде искусственных формул); 12 % — на искусственном. Причины перевода детей на искусственное вскармливание требуют дальнейшего исследования.

Высокий процент грудного вскармливания обусловлен особенностями организации работы Перинатального центра в этом направлении. В Перинатальном центре и его структурных подразделениях действует особая «политика» в отношении поддержки грудного вскармливания, представленная сводом правил и рекомендаций к осуществлению клинической и медико-санитарной практики, а также реализация следующих программ:

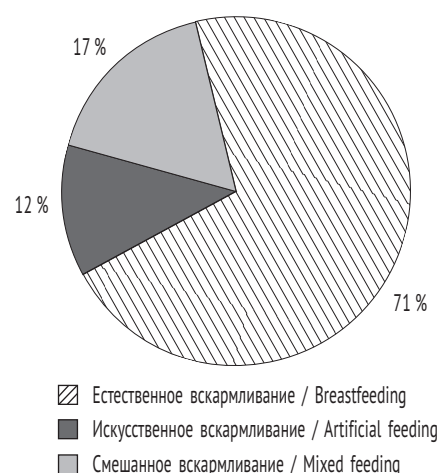


Рис. 6. Распространенность видов вскармливания новорожденных на момент выписки из Перинатального центра

Fig. 6. The prevalence of types of feeding newborns at the time of discharge from the Perinatal Center

1. Отказ от спонсорской поддержки или субсидирования со стороны фирм-производителей и медицинских представителей по продаже заменителей грудного молока, бутылочек, сосок для кормления с названиями или логотипами компаний-производителей, а также запрет на вручение матерям данной продукции. Закупка всех детских смесей, бутылочек и сосок для кормления, используемых в Перинатальном центре, осуществляется с соблюдением закупочных процессов.
2. Осуществление программы ВОЗ/ЮНИСЕФ «10 шагов к успешному грудному вскармливанию».
3. Предоставление каждой женщине при выписке из Перинатального центра рекомендаций о послеродовом периоде с контактными телефонами, по которым она может позвонить при возникновении вопросов и получить необходимую консультацию.

4. Организация обучающих семинаров психопрофилактической подготовки «Школа для родителей», «Школа будущих мам», проведение «Дня открытых дверей».
5. Проведение консультаций по вопросам грудного вскармливания.
6. Наличие программ ведения беременности, возможность выбора между полным курсом ведения беременности и в отдельности для каждого триместра.

Приоритетной задачей Перинатального центра, как и любого учреждения родовспоможения, является не только оказание своевременной и надлежащей медицинской помощи матери и ребенку, но и защита, содействие, поддержка грудного вскармливания, а также организация оптимального кормления новорожденных, которые не получают грудного молока (пока не получают или не полностью переведены на него) или не могут (пока не могут) кормиться грудью.

Несмотря на довольно высокий процент естественного вскармливания детей, необходимо обратить внимание на новорожденных, получающих докорм заменителями грудного молока. Важным аспектом в питании таких детей является подбор как самой смеси и ее суточного количества, так и способа ее подачи для новорожденного, сохраняя возможность перехода на грудное вскармливание после налаживания у матери лактации или устранения ранее возникших противопоказаний к естественному вскармливанию.

Согласно отечественным рекомендациям докорм у всех детей осуществляется формулами на основе частично гидролизованного белка [14]. При необходимости используют специализированные лечебные смеси для детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта [10], низко- и безлактозные формулы [26]. Подбор смеси, ее суточного количества и длительность применения индивидуально для каждого ребенка осуществляется лечащим врачом. В то же время около 30 % матерей отказываются давать детям смеси на основе гидролиза белка из-за их неприятного вкуса и отказа младенцев, используя в качестве докорма физиологические смеси [11, 12].

Акушерское физиологическое отделение оказывает медицинскую и консультативную помощь родильницам в круглосуточном режиме. Медицинские сестры, а также акушерки отделения ежедневно проводят обучение матерей по уходу за новорожденным, его питанию, оказывают психологическую помощь женщине. Медицинские сестры Перинатального центра, отвечающие за организацию кормления грудных детей, обладают профессиональными компетенциями и навыками для оказания практической поддержки родильницам в отноше-

нии естественного и искусственного вскармливания, имеют документацию, подтверждающую их квалификацию. Консультации женщин по вопросам грудного вскармливания реализуются не только в отделениях Перинатального центра или после выписки из учреждения, имеется возможность индивидуальной консультации врачами отделения на приеме. Акушерское физиологическое отделение взаимодействует с женскими консультациями, поликлиниками, детскими поликлиниками и другими медицинскими организациями. Накануне выписки из Перинатального центра старшая медицинская сестра отделения оповещает детскую поликлинику телефонограммой, с указанием информации о матери и ребенке. Это необходимо для осуществления первого патронажа новорожденного.

ВЫВОДЫ

Исключительно грудное вскармливание на момент выписки из Перинатального центра поддерживали 71 % кормящих матерей, и еще 17 % новорожденных детей получали докорм. При этом сразу в первые минуты после рождения к груди были приложены 80 % младенцев. Трудности в первые дни становления лактации испытали 42 % женщин, преобладали трещины сосков и гипогалактия. Оценена роль медицинского персонала в оказании помощи лактирующим матерям. В процентном соотношении обращение за советом к акушеркам, медицинским сестрам и врачам-акушерам составило не более 47 %, остальные женщины решали свои проблемы посредством полученной информации в сети Интернет или опираясь на собственный опыт и советы родственников. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости постоянной специализированной профессиональной помощи кормящим матерям в поддержании исключительно грудного вскармливания особенно в первые 4–6 мес. жизни ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Е.И., Новикова В.П., Захарова Н.В. Медико-социальные факторы, влияющие на продолжительность грудного вскармливания // Новые методы диагностики, лечения, профилактики, реабилитации и медико-организационные проблемы педиатрии: сб. статей к 20-летию факультета последипломного образования. – СПб., 2003. – С. 338–339. [Aleshina EI, Novikova VP, Zakharova NV. Mediko-sotsialnye faktory, vliyayushchie na prodolzhitel'nost' grudnogo vskarmlivaniya. (Collection of articles) Novye metody diagnostiki, lecheniya, profilaktiki, reabilitatsii i mediko-organizatsionnye problemy pediatrii: sb. statei k 20-letiyu fakulteta poslediplomnogo obrazovaniya. Saint Petersburg; 2003. P. 338-339. (In Russ.)]

2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., и др. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 5. – С. 4–14. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Ilin AG, et al. Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects. *Russian pediatric journal*. 2013;(5): 4-14. (In Russ.)]
3. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., и др. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. – М.: Медпрактика-М, 2015. – 296 с. [Belmer SV, Khavkin AI, Novikova VP, et al. *Pishchevoe povedenie i pishchevoe programmirovaniye u detei*. Moscow: Medpraktika-M; 2015. 296 p. (In Russ.)]
4. Богданова Н.М., Бойцова Е.А. Влияние способа родоразрешения и характера вскармливания на состав кишечного микробиоценоза у детей первого года жизни // Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии: сб. статей / под ред. В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой. – СПб., 2016. – С. 209–216. [Bogdanova NM, Boytsova EA. Vliyaniye sposoba rodorazresheniya i kharaktera vskarmlivaniya na sostav kishhechnogo mikrobiotsenoza u detey pervogo goda zhizni. (Collection of articles) *Pishchevaya neperenosimost u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii*. Ed by V.P. Novikova, T.V. Kosenkova. Saint Petersburg; 2016. P. 209-216. (In Russ.)]
5. Желенина Л.А., Галустян А.Н., Платонова Н.Б., Куропатенко М.В. Вклад перинатальных факторов риска в формирование фенотипов бронхиальной астмы в детском возрасте (часть I) // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 47–56. [Zhelenina LA, Galustyan AN, Platonova NB, Kuropatenko MV. Contribution of prenatal factors and in formation of asthma phenotypes in children (part I). *Pediatr*. 2016;7(2):47-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED7247-56>.
6. Иванов Д.О., Орел О.В., Моисеева К.Е., и др. Роль врачей неонатологов и участковых педиатров в поддержке грудного вскармливания // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 3–9. [Ivanov DO, Orel OV, Moiseeva KE, et al. The role of neonatologists and site pediatricians in supporting breastfeeding. *Medicine and health care organization*. 2019;4(1):3-9. (In Russ.)]
7. Гурова М.М., Новикова В.П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 2): формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 34–41. [Gurova MM, Novikova VP. Evolutional aspects of neonatal gastroenterology (part 2): formation of the gut microbiome and the significance of the nutritional factor in the first months of life. *Voprosy detskoy dietologii*. 2018;16(1):34-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2018-1-34-41>.
8. Гурьева Н.А., Орел В.И., Попова О.В., Орел О.В. Оперативный контроль качества организации медицинской помощи // Педиатр. – 2012. – Т. 3. – № 1. – С. 41–43. [Guryeva NA, Orel VI, Popova OV, Orel OV. Medical aid managment on-line quality control. *Pediatr*. 2012;3(1):41-43. (In Russ.)]
9. Дьяченко Т.С., Грибина Л.Н., Девляшова О.Ф. Мнение родителей о работе педиатрических амбулаторно-поликлинических организаций как важный критерий оценки качества медицинской помощи детскому населению // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 50–55. [Dyachenko TS, Gribina LN, Devlyashova OF. Parental opinion regarding the pediatric outpatient organizations' functioning as an important criterion of pediatric medical care quality. *Pediatr*. 2017;8(2):50-55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED8250-55>.
10. Иванов Д.О., Богданова Н.М. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у новорожденных // Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии: III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии», Санкт-Петербург, 26 апреля 2018 г. / под ред. Д.О. Иванова, В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой. – СПб., 2018. – С. 97–145. [Ivanov DO, Bogdanova NM. Funktsional'nye narusheniya zheludochno-kishhechnogo trakta u novorozhdennykh. (Conference proceedings) III Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem "Pishchevaya neperenosimost' u detei. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii"; Saint Petersburg, 2018 April 26. Ed by D.O. Ivanov, V.P. Novikova, T.V. Kosenkova. Saint Petersburg; 2018. P. 97-145. (In Russ.)]
11. Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Мальабсорбция лактозы. Руководство по перинатологии в двух томах (изд. 2-е, перераб. и доп.). Т. 2. – СПб., 2019. – С. 911–919. [Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Malabsorbtsiya laktozy. Rukovodstvo po perinatologii v dvukh tomakh* (2nd revised and updated). Vol. 2. Saint Petersburg; 2019. P. 911–919. (In Russ.)]
12. Клинические рекомендации «Пищевая аллергия у детей» (утв. Минздравом России). [Klinicheskie rekomendatsii "Pishchevaya allergiya u detei" (utv. Minzdravom Rossii). (In Russ.)]. Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-pishchevaya-allergiya-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>. Ссылка активна на 12.08.2020.

13. Маталыгина О.А. Диетология на ранних этапах развития ребенка и возможности ее практической реализации // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 124–131. [Matalygina OA. Diet at early stages of child's development and opportunities of its practical realization. *Current Pediatrics*. 2010;9(4):124-131. (In Russ.)]
14. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (4-е изд., перераб. и доп.) / под ред. А.А. Баранова, В.А. Тутельяна. – М., 2019. – 206 с. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii (4th revised and updated). Ed by A.A. Baranov, V.A. Tutel'yan. Moscow; 2019. 206 p. (In Russ.)]
15. Симаходский А.С., Новикова В.П., Алешина Е.И., и др. Пособие по питанию здорового и больного ребенка (часть I) / под ред. А.С. Симаходского, В.П. Новиковой. – СПб.: Свое издательство, 2020. – 120 с. [Simakhodskiy AS, Novikova VP, Aleshina EI, et al. Posobiye po pitaniyu zdorovogo i bolnogo rebenka (part I). Ed by A.S. Simakhodskii, V.P. Novikova. Saint Petersburg: Svoe izdatelstvo; 2020. 120 p. (In Russ.)]
16. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., и др. Основы перинатологии: учебник для студентов медицинских вузов. 3-е изд. – М., 2004. – 633 с. [Shabalov NP, Tsvelev YuV, Kira EF, et al. Osnovy perinatologii: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. 3rd ed. Moscow; 2004. 633 p. (In Russ.)]
17. Brown A. Breastfeeding as a public health responsibility: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(6):759-770. <https://doi.org/10.1111/jhn.12496>.
18. Brown A, Rance J, Bennett PJ. Understanding the relationship between breastfeeding and postnatal depression: The role of pain and physical difficulties. *J Adv Nurs*. 2016;72(2):273-282. <https://doi.org/10.1111/jan.12832>.
19. Bystrova K, Vorontsov I, Widström AM, et al. Skin-to-skin contact may reduce negative consequences of “the stress of being born”: a study on temperature in newborn infants, subjected to different ward routines in St. Petersburg. *Acta Paediatr*. 2003;92(3):320-326. <https://doi.org/10.1080/08035250310009248>.
20. Gianni ML, Bettinelli ME, Manfra P, et al. Breastfeeding difficulties and risk for early breastfeeding cessation. *Nutrients*. 2019;11(10):2266. <https://doi.org/10.3390/nu11102266>.
21. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 2017;39(2):155. <https://doi.org/10.4081/pmc.2017.155>.
22. Palmér L. Previous breastfeeding difficulties: an existential breastfeeding trauma with two intertwined pathways for future breastfeeding-fear and longing. *Int J Qual Stud Health Well Being*. 2019;14(1):1588034. <https://doi.org/10.1080/17482631.2019.1588034>.
23. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, et al.; The Lancet Breastfeeding Series Group. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet*. 2016;387:491-504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01044-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01044-2).
24. Sayres S, Visentin L. Breastfeeding: Uncovering barriers and offering solutions. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(4):591-596. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000647>.
25. Shamir R. The benefits of breast feeding. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2016;86:67-76. <https://doi.org/10.1159/000442724>.
26. WHO. Ten steps to successful breastfeeding [cited 2019 April 2]. Available from: <https://www.who.int/nutrition/bfhi/ten-steps/en/>.
27. WHO. Nutrition. Infant feeding recommendation [cited 2019 April 2]. Available from: <https://www.who.int/nutrition/en/>.
28. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7).
29. Wang Y, Fang X, Liu C, et al. Impact of intraoperative infusion and postoperative PCIA of dexmedetomidine on early breastfeeding after elective cesarean section: a randomized double-blind controlled trial. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:1083-1093. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S241153>.

◆ Информация об авторах

Елена Николаевна Березкина — аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: berez@list.ru.

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

◆ Information about the authors

Elena N. Berezkina — Master's Degree. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: berez@list.ru.

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

◆ Информация об авторах

Валерия Павловна Новикова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Анна Никитична Завьялова — канд. мед. наук, доцент кафедры общей медицинской практики, врач диетолог Клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: anzavjalova@mail.ru.

Александр Вадимович Гостимский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Алина Михайловна Сусанина — студентка 4-го курса факультета Лечебное дело, специальность «Сестринское дело». ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: frambuesa-a@yandex.ru.

Олег Валентинович Лисовский — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: oleg.lisovsky@rambler.ru.

◆ Information about the authors

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

Anna N. Zavyalova — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anzavjalova@mail.ru.

Aleksander V. Gostimskii — MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Alina M. Susanina — 4th year student of faculty General Medicine, specialty Nursing. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: frambuesa-a@yandex.ru.

Oleg V. Lisovskii — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oleg.lisovsky@rambler.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: grmafprk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РЕМХЕЛЬДА

© М.П. Лимаренко, Д.В. Искович

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования

«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Для цитирования: Лимаренко М.П., Искович Д.В. Клинические и морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Ремхельда // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 15–19. <https://doi.org/10.17816/PED11415-19>

Поступила: 11.06.2020

Одобрена: 09.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Введение. Статья посвящена актуальной проблеме педиатрии – синдрому Ремхельда. Целью представленной работы явилось изучение клинических и морфофункциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Ремхельда. Обследованы 23 ребенка и подростка от 10 до 18 лет с синдромом Ремхельда. **Методы исследований.** Изучение биохимических показателей крови (МВ-КФК, титра АСЛО, С-реактивного белка), выявление маркеров персистирующих вирусных инфекций, электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления по Холтеру, эхокардиография, ультразвуковая (УЗ) доплерография сосудов головы и шеи, УЗИ щитовидной железы, УЗИ органов желудочно-кишечного тракта. В анамнезе более чем у $\frac{3}{4}$ обследованных детей наблюдался хронический гастродуоденит, у 21,7 % – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 8,7 % – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Все больные при поступлении предъявляли жалобы на кардиалгии, перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха, головокружение. Появление отмеченных жалоб было связано с приемом пищи. **Результаты.** Изучение состояния сердечно-сосудистой системы показало наличие у большинства (60,9 %) пациентов синусовой тахикардии, у трети – синусовой брадикардии, у 13,0 % – одиночной наджелудочковой экстрасистолы, у 4,3 % – пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. У 1 ребенка диагностирована вегетативная дисфункция синусового узла. У 13,0 % больных выявлялся врожденный порок сердца (открытый артериальный проток, двухстворчатый аортальный клапан), у каждого десятого пациента – малые аномалии развития сердца. Большинство (95,7 %) детей имели проявления вегетососудистой дисфункции. **Вывод.** Дети и подростки, имеющие заболевания желудочно-кишечного тракта, при появлении кардиальных жалоб нуждаются в углубленном обследовании сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: синдром Ремхельда; дети; сердечно-сосудистая система.

CLINICAL AND MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CHILDREN WITH REMHELD SYNDROME

© M.P. Lymarenko, D.V. Iskovich

State Educational Institution of Higher Professional Education “M. Gorky Donetsk National Medical University”, Donetsk

For citation: Lymarenko MP, Iskovich DV. Clinical and morphofunctional features of the cardiovascular system in children with Remheld syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):15-19. <https://doi.org/10.17816/PED11415-19>

Received: 11.06.2020

Revised: 09.07.2020

Accepted: 26.08.2020

The article is devoted to an urgent problem of pediatrics – Remheld syndrome. The aim of the present work was to study the clinical and morphofunctional features of the cardiovascular system in children with Remheld's syndrome. 23 children from 10 to 18 years old with Remheld's syndrome were examined. **Research methods.** Study of blood biochemical parameters (MV-CPK, ASLO titer, C-reactive protein), identification of persistent viral infection markers, ECG, daily monitoring of ECG and blood pressure by Holter, echocardiography, ultrasound of the vessels of the head and neck, ultrasound of the thyroid gland, ultrasound organs of the gastrointestinal tract. In the anamnesis, 78,3% of children had chronic gastroduodenitis, 21,7% had gastroesophageal reflux disease, and 8,7% had a hiatal hernia. All patients complained of cardialgia, interruptions in the work of the heart, a feeling of lack of air, dizziness upon admission. The appearance of noted complaints was associated with eating. **Results.** A study of the state of the cardiovascular system showed the presence of sinus tachycardia in 60,9% of patients, sinus bradycardia in 34,8%, single supraventricular extrasystole in 13,0%, paroxysmal supraventricular

tachycardia in 4,3%, and 4,3% – autonomic sinus node dysfunction, in 13,0% – congenital heart disease (patent ductus arteriosus, bicuspid aortic valve), in 8,7% – mitral valve anterior prolapse, in 4,3% – a patent foramen ovale, in 95,7% of children – vegetative-vascular dysfunction. **Conclusion.** Children and adolescents with diseases of the gastrointestinal tract, when cardiac complaints appear, need an in-depth examination of the cardiovascular system.

Keywords: Remheld syndrome; children; cardiovascular system.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Ремхельда (гастрокардиальный синдром) представляет собой комплекс желудочно-кишечных симптомов, связанных с кардиальными проявлениями. Данный синдром впервые описан в 1912 г. немецким терапевтом Людвигом фон Ремхельдом (1871–1938) как одна из форм невроза сердца. Основу данной патологии составляют изменения рефлекторного характера в работе сердечно-сосудистой системы, в частности уменьшение коронарного кровотока, возникающее при возбуждении рецепторов пищевода и желудка, чувствительных к механическим и химическим воздействиям.

Причиной развития гастрокардиального синдрома является возбуждение блуждающего нерва, возникающее при повышении восприимчивости к раздражению механорецепторов (чувствительных к растяжению) и хеморецепторов (чувствительных к действию химических веществ), которые расположены в нижних отделах пищевода, желудке и начальных отделах кишечника. Характерные симптомы возникают при переполнении желудка пищей, аэрофагии (заглатывании большого количества воздуха). Причиной может быть и повышенное внутрибрюшное давление вследствие выраженного метеоризма, и раздражения блуждающего нерва высоко стоящей диафрагмой [1, 2].

Следует отметить, что ряд гастроэнтерологов связывают синдром Ремхельда с атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов, объясняя его симптомы «обкрадыванием» коронарного кровообращения при переполнении желудка пищевыми массами: нарушенное кровообращение в сердце уменьшается вследствие перераспределения крови и притока ее к перегруженному желудку [6–8].

К развитию патологии склонны пациенты с легко возбудимой нервной системой, ожирением. Кроме того, гастрокардиальный синдром может развиваться на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, опухолей пищевода, кардиального отдела желудка, язвенной болезни желудка и др.

Необходимо особо отметить, что аналогичные расстройства могут возникать и при патологии в желчном пузыре — так называемый холецистокардиальный синдром. На данный синдром в 1883 г. обращал внимание выдающийся русский врач Сергей Петрович Боткин, который первым от-

метил возможность рефлекторных болей в сердце при желчнокаменной болезни [2]. Ученый сам с 25-летнего возраста страдал желчнокаменной болезнью, протекавшей с приступами колики и стенокардитическими болями в области сердца. На основании собственных клинических наблюдений С.П. Боткин сделал вывод о том, что «...нередко холелитиаз выражается в явлениях, сосредотачивающихся преимущественно в области сердца, в особенности в тех случаях, когда передвижение камня совершается в пузырьном протоке. Вы не услышите жалоб на расстройство пищеварения, боль, вздутие живота, больной будет жаловаться преимущественно на приступы болей в стороне сердца, идущие с явными изменениями его функции, аритмией, затруднением дыхания, одним словом, с ясной картиной стенокардии».

С целью исключения заболеваний сердечно-сосудистой системы пациентам с подозрением на синдром Ремхельда проводится электрокардиография (ЭКГ). В момент приступа возможна регистрация брадикардии, тахикардии, экстрасистол, атриовентрикулярной блокады I степени, признаков ишемии миокарда. План обследования данных пациентов также включает исследование биохимических показателей крови (МВ-КФК, ЛДГ и др.), суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД) по Холтеру, эхокардиографию (ЭхоКГ), изучение функции внешнего дыхания, пробы с функциональными нагрузками (велозергometriю, тредмил-тест), стресс-ЭхоКГ, по показаниям — чреспищеводную электрическую стимуляцию сердца, магнитно-резонансную томографию сердца, зондирование полостей сердца.

Следует подчеркнуть, что в практической гастроэнтерологии современная компьютерная техника дала возможность получать и обрабатывать информацию о состоянии кислотообразующей функции желудка, характере моторных нарушений на протяжении длительного времени. Интрагастральная и внутрипищеводная pH-метрия с компьютерной обработкой полученных данных стала главным методом функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка. Новым направлением в использовании pH-метров является сочетанное pH-обследование с ЭКГ. Метод одновременного 24-часового pH- и ЭКГ-мониторирования

завоевывает все большую популярность, так как повышает возможность интерпретации кардиалгий, причин их возникновения, позволяет проводить дифференциальную диагностику между гастроэзофагеальным рефлюксом и заболеваниями сердца, либо их сочетанием [1, 5].

Для диагностики грыжи пищеводного отверстия диафрагмы выполняется контрастная рентгенография. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов желудочно-кишечного тракта позволяет исключить патологию печени и желчного пузыря. В план обследования может включаться дыхательный уреазный тест, позволяющий выявить *Helicobacter pylori*.

Необходимо отметить, что выполнение до лечения эндоскопических методов исследования, в частности фиброэзофагогастродуоденоскопии, противопоказано пациентам с предполагаемым синдромом Ремхельда, так как психологический стресс и раздражение рецепторных зон пищевода и желудка могут привести к чрезмерному возбуждению блуждающего нерва и остановке сердца.

Необходимо отметить, что в медицинской литературе последних лет мало статей, посвященных синдрому Ремхельда, а сообщения о гастрокардиальном синдроме в детском и подростковом возрасте крайне редки.

Целью представленной работы явилось уточнение клинических и морфофункциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Ремхельда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под наблюдением находились 23 ребенка от 10 до 18 лет с синдромом Ремхельда, проходивших лечение в отделении детской кардиологии и кардиохирургии ИНВХ им. В.К. Гусака г. Донецка с сентября по декабрь 2019 г. Мальчиков обследовано 13 человек (56,5 %), девочек — 10 (43,5 %). Комплекс исследований включал: изучение биохимических показателей крови (креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ), титра АСЛО, С-реактивного белка), выявление маркеров персистирующих вирусных инфекций, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и АД по Холтеру, ЭхоКГ, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов головы и шеи, УЗИ щитовидной железы, УЗИ органов желудочно-кишечного тракта.

Все обследованные пациенты в анамнезе имели патологию органов желудочно-кишечного тракта: грыжу пищеводного отверстия диафрагмы — 2 (8,7 %) человека, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь — 5 (21,7 %), хронический гастродуоденит, ассоциированный с *Helicobacter*

pylori, — 18 (78,3 %), дискинезию желчевыводящих путей на фоне извитости желчного пузыря — 10 (43,5 %), хронический холецистит — 5 (21,7 %) детей.

Лечение пациентов с синдромом Ремхельда включало соблюдение диеты, предупреждение перееданий, назначение спазмолитических, седативных, кардиотрофических средств, сеансы психотерапии.

Полученные результаты обрабатывались классическими математическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 12.6).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все больные при поступлении предъявляли жалобы на кардиалгии, перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха, головокружение. Данные жалобы беспокоили детей от 1–2 раз в сутки до 2–3 раз в неделю. Во всех случаях появление отмеченных жалоб было связано с приемом пищи. На ЭКГ, записанной во время приступов, у 22 (95,7 %) детей отмечался синусовый ритм, у 14 (60,9 %) пациентов — синусовая тахикардия, у 8 (34,8 %) — синусовая брадикардия, у 4 (17,4 %) — атриовентрикулярная блокада I степени, у 3 (13,0 %) — одиночная наджелудочковая экстрасистолия, у 1 (4,3 %) ребенка — пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (рис. 1).

Неинвазивное электрофизиологическое исследование, выполненное одному ребенку, позволило диагностировать типичную атриовентрикулярную узловую реципрокную тахикардию.

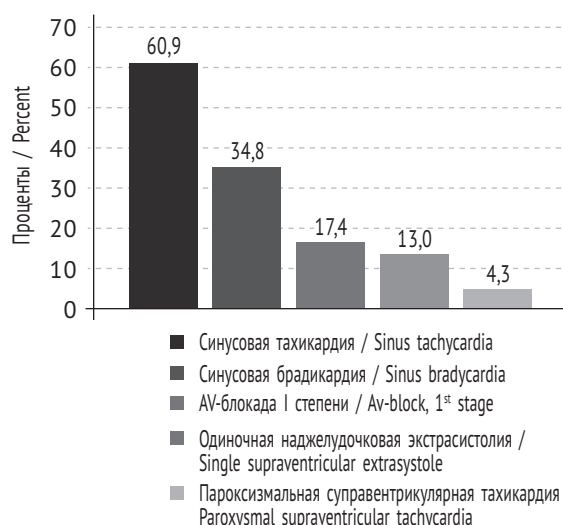


Рис. 1. Изменения на электрокардиограмме, записанной во время приступа, у пациентов с синдромом Ремхельда
Fig. 1. ECG changes recorded during an attack in patients with Remheld's syndrome



Рис. 2. Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Ремхельда

Fig. 2. Morphofunctional state of the cardiovascular system in children with Remkhel'd syndrome

Нарушение процессов реполяризации миокарда зафиксировано у 8 (34,8 %) больных. У 15 (65,2 %) пациентов во время приступов зарегистрировано повышение АД.

Изучение состояния сердечно-сосудистой системы свидетельствовало о наличии: врожденного порока сердца (открытого артериального протока — 0,2 см) — у 1 (4,3 %) ребенка, двухстворчатого аортального клапана — у 2 (8,7 %), открытого овального окна — у 1 (4,3 %), пролапса передней створки митрального клапана — у 2 (8,7 %) детей (рис. 2).

Следует отметить, что вегетативная дисфункция синусового узла диагностирована у 1 (4,3 %) ребенка. Практически все обследованные дети (95,7 %) имели проявления вегетососудистой дисфункции.

Сопутствующая патология у детей с гастрокардиальным синдромом представлена: избыточной массой тела — у 7 (30,4 %) человек, хроническим тонзиллитом — у 4 (17,4 %), диффузным нетоксическим зобом I степени — у 3 (13,0 %), ювенильным деформирующим артрозом шейного отдела позвоночника — у 2 (8,7 %), персистирующей Эпштейн–Барр вирусной инфекцией — у 2 (8,7 %) пациентов. Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (диспластичный рост зубов, гипермобильный суставной синдром, деформация грудной клетки, сколиоз, плоскостопие и др.) отмечались у всех детей с синдромом Ремхельда.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что основные жалобы детей и подростков с синдромом Ремхельда связаны с наруше-

нием деятельности сердечно-сосудистой системы. Характерный приступ обычно развивается после приема пищи. Чаще всего возникают нарушения ритма (тахикардия, брадикардия, экстрасистолия), а также боли в области сердца. Боль может иметь различный характер — от ноющей до интенсивной, иногда напоминающей приступ стенокардии и вызывающей страх смерти. Болевой синдром может быть кратковременным или длиться несколько часов. Подростки обычно четко описывают локализацию болезненных ощущений — за грудиной слева, а дети помладше — в области расположения сердца. Приступ может сопровождаться повышением АД, головокружением, бледностью кожных покровов, холодным потом. Характерным признаком синдрома Ремхельда является прекращение симптомов после самостоятельно спровоцированной пациентом рвоты или продолжительной отрыжки воздухом.

Диагностика гастрокардиального синдрома основана на сборе анамнеза, исключении патологии сердца (нарушений ритма, ишемической болезни и др.), заболеваний органов средостения (медиастинитов, аневризмы грудной части аорты), а также выявлении патологии пищеварительной системы, которая может быть причиной приступов (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, язвенная болезнь желудка, холецистит и др.).

В лечении синдрома Ремхельда принимают участие детский кардиолог, детский гастроэнтеролог, психотерапевт, при необходимости — детский хирург. Независимо от причины, лечение гастрокардиального синдрома включает диетотерапию, основой которой является предупреждение перееданий. Ребенок должен питаться дробно, малыми порциями. Необходимо ограничить или исключить химически грубую пищу, а также продукты, провоцирующие избыточное газообразование. При наличии ожирения проводится комплекс мероприятий, направленных на нормализацию массы тела. Для профилактики развития приступов за полчаса до приема пищи используются спазмолитики (папаверин, дротаверин и др.). Медикаментозное лечение заключается в использовании седативных препаратов. Если гастрокардиальный синдром не имеет органической причины, то пациенту проводится психотерапия. Данное лечение обладает высокой эффективностью и улучшает качество жизни детей и подростков. При наличии органической патологии органов желудочно-кишечного тракта больным требуется лечение основного заболевания.

Прогноз синдрома Ремхельда благоприятный. Заболевание хорошо поддается коррекции. При устранении органической причины наступает полное выздоровление.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уточнение клинических и морфофункциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Ремхельда во время приступов кардиалгий показало наличие у большинства (60,9 %) пациентов синусовой тахикардии, у 1/3 — синусовой брадикардии, у 13,0 % больных — одиночной наджелудочковой экстрасистолы, у 4,3 % — пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. У 1 (4,3 %) ребенка диагностирована вегетативная дисфункция синусового узла. У 1/3 больных выявлялись структурные аномалии сердца, в том числе у 13,0 % детей — врожденные пороки сердца (открытый артериальный проток, двухстворчатый аортальный клапан). Малые структурные аномалии сердца (пролапс передней створки митрального клапана, открытое овальное окно) выявлялись у трех детей. Большинство (95,7 %) больных имели проявления вегетососудистой дисфункции.

Дети и подростки, имеющие заболевания желудочно-кишечного тракта, при появлении кардиальных жалоб нуждаются в углубленном обследовании сердечно-сосудистой системы с применением современных методов диагностики. И наоборот, появление жалоб на боли в области сердца, нарушение сердечного ритма требует исключения экстракардиального их генеза, в том числе патологии пищеварительной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов В.П., Мамлеев Р.Н. Висцерокардиальные синдромы в детской гастроэнтерологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53. – № 5. – С. 48–51. [Bulatov VP, Mamleyev RN. Viscerocardiac disorders in pediatric gastroenterology. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2008;53(5):48-51. (In Russ.)]
2. Ветшев П.С., Ногтев П.В. Холецистокардиальный синдром — миф и реальность // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2005. – № 3. – С. 59–64. [Vetshhev PS, Nogtev PV. Cholecystocardial syndrome — myth and reality. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2005;(3):59-64. (In Russ.)]
3. Health-ua.com [интернет-ресурс]. Гриднев А.Е. Холецистокардиальный синдром. [Health-ua.com [Internet-resource]. Gridnev AE. Kholetsistokardial'nyi sindrom. (In Russ.)]. Доступен по: <http://health-ua.com/article/17828-cholecistokardialnyj-sindrom>. Ссылка активна на 15.07.2020.
4. Мамлеев Р.Н., Тукаева Э.З. Влияние фракционного дуоденального зондирования на выраженность холецистокардиальных влияний у детей с билиарной патологией // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87. – № 5. – С. 114. [Mamleev RN, Tukaeva EZ. Vliyanie fraktsionnogo duodenal'nogo zondirovaniya na vyrazhennost' kholetsistokardial'nykh vliyaniy u detei s biliarnoi patologiei. *Kazan medical journal*. 2006;87(5):114. (In Russ.)]
5. Шаповалова М.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и нейрогенные аритмии сердца (обзор литературы) // Молодой ученый. – 2014. – № 5. – С. 165–167. [Shapovalova MM. Gastroesophageal reflux disease and neurogenic cardiac arrhythmias (literature review). *Young scientist*. 2014;(5):165-167. (In Russ.)]
6. Kotin VZ, Cheremskiy AP, Kutieпов SB. [Ischemic variant of cholecystocardial syndrome in the diseases of gallbladder. (In Ukrainian)]. *Klin Khir*. 2007;9:28-29.
7. Kotin VZ, Cheremskiy AP, Kutieпов SB. [Pseudocoronary syndrome in patients with gallbladder pathology. (In Russian)]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2007;166(5):96-98.
8. Saeed M, Bhandohal JS, Visco F, et al. Gastrocardiac syndrome: a forgotten entity. *Am J Emerg Med*. 2018;36(8):1525.e5-1525.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.05.002>.

◆ Информация об авторах

Марина Петровна Лимаренко — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования. ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». E-mail: limarenko_marina@inbox.ru.

Дарья Викторовна Искович — интерн, кафедра педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования. ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». E-mail: div.dar@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Maryna P. Lymarenko — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Internship and Postgraduate Education. State Educational Institution of Higher Professional Education "M. Gorky Donetsk National Medical University", Donetsk. E-mail: limarenko_marina@inbox.ru.

Daria V. Iskovich — Intern, Department of Pediatrics, Faculty of Internship and Postgraduate Education. State Educational Institution of Higher Professional Education "M. Gorky Donetsk National Medical University", Donetsk. E-mail: div.dar@yandex.ru.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. ОСОБЕННОСТИ МАНУАЛЬНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ (СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС)

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- проводить мануальную диагностику патологии молочных желез;
- проводить пункцию узловых образований молочных желез под контролем УЗИ.



Категория обучающихся: врачи акушеры-гинекологи, онкологи, маммологи, хирурги, медицинские работники смотрового кабинета среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 12 000 рублей.

Место проведения:

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

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

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmfprk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED11421-28>

КОРТИЗОЛ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ И ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ

© Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, Е.В. Макаренкова, А.А. Жирков, Н.Е. Монахова, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик

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

Для цитирования: Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Макаренкова Е.В., Жирков А.А., Монахова Н.Е., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 21–28. <https://doi.org/10.17816/PED11421-28>

Поступила: 17.06.2020

Одобрена: 14.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) и вирусные энцефалиты (ВЭ) у детей представляют значимую медико-социальную проблему в связи с тяжестью течения, высоким процентом летальных исходов, формированием неврологического дефицита в исходе заболевания. В определении характера течения БГМ и ВЭ имеет значение активация гормональной регуляции и тяжесть синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). **Цель работы.** Изучить динамику уровня кортизола и лабораторных показателей системного воспаления у детей с различными вариантами течения БГМ и ВЭ в зависимости от периода заболевания (острый, период реконвалесценции) для уточнения их роли в патогенезе острых нейроинфекций. **Материалы и методы.** Проведено исследование гематологических показателей, уровня кортизола, С-реактивного белка в сыворотке крови 60 детей, среди которых 39 переносили БГМ, 21 – ВЭ. Группу сравнения составили 14 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, находившихся на реабилитации в «Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства в связи с неврологическими проблемами. **Результаты.** По тяжести состояния на момент поступления в стационар пациенты были разделены на подгруппы с неотложным, либо критическим состоянием, требующим дополнительных реанимационных пособий. В остром периоде максимальные уровни кортизола и лабораторных маркеров системного воспаления обнаружены при БГМ по сравнению с ВЭ с последующей нормализацией к стадии реконвалесценции. Содержание кортизола было достоверно выше в подгруппе пациентов с неотложным состоянием в остром периоде БГМ, тогда как при ВЭ – в подгруппе с критическим состоянием. Достоверных различий в лабораторных показателях ССВО между подгруппами не выявлено. Установлена корреляционная взаимосвязь уровня кортизола с содержанием гранулоцитов и лимфоцитов крови. **Заключение.** Установлены характерные особенности содержания кортизола у детей с бактериальными и вирусными нейроинфекциями в зависимости от тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит; вирусный энцефалит; дети; кортизол; системное воспаление; лабораторные показатели.

CORTISOL AND LABORATORY INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN CASE OF BACTERIAL PURULENT MENINGITIS AND VIRAL ENCEPHALITIS IN CHILDREN

© L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, E.V. Makarenkova, A.A. Zhirkov, N.E. Monakhova, A.A. Vilnits, E.Yu. Gorelik

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg

For citation: Alekseeva LA, Bessonova TV, Makarenkova EV, Zhirkov AA, Monakhova NE, Vilnits AA, Gorelik EYu. Cortisol and laboratory indicators of systemic inflammation in case of bacterial purulent meningitis and viral encephalitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):21-28. <https://doi.org/10.17816/PED11421-28>

Received: 17.06.2020

Revised: 14.07.2020

Accepted: 26.08.2020

Pediatric bacterial purulent meningitis (BPM) and viral encephalitis (VE) are significant medical and social problems due to their course severity, high frequency of death cases, and formation of neurologic deficiency at the disease outcome. Activation of hormonal regulation and severity syndrome of systemic inflammatory response are important factors to evaluate the character of BPM and VE course. **Objective.** To study the level of cortisol and laboratory indicators of systemic inflammation in children with various variants of BPM and VE course depending on the period of the disease (acute period, reconvalescence) to specify their role in the pathogenesis of acute neuroinfections. **Object and methods.** There were investigated hematological indicators, the level of cortisol, C-reactive protein in blood serum of 60 children, 39 of them had BPM and 21 ones – VE. The comparison group included 14 children aged from 1 to 14 years old who were undergoing rehabilitation care due to neurologic problems at the Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases

under the Federal Medical Biological Agency. **Results.** The patients were divided into some subgroups according to the severity of their condition at the moment of hospitalization, i.e. urgent condition or critical condition requiring organ replacement therapy. The maximum increase of cortisol level and laboratory markers of systemic inflammation during the acute period was revealed in case of BPM in comparison with VE with a subsequent normalization to the stage of convalescence. The level of cortisol during the acute period of BPM was reliably higher in the subgroup with urgent conditions, whereas in case of VE – in the subgroup with critical conditions. There were no significant differences in the laboratory indicators of systemic inflammation response among the subgroups. There was established a correlation interrelation of cortisol level and the content of granulocytes and blood lymphocytes. **Conclusion.** There were identified characteristic features of cortisol content in children with bacterial and viral neuroinfections depending on the course of the disease.

Keywords: bacterial purulent meningitis; viral encephalitis; children; cortisol; systemic inflammation; laboratory indicators.

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) и вирусные энцефалиты (ВЭ) у детей представляют значимую медико-социальную проблему в связи с тяжестью течения, высоким процентом летальных исходов, формированием неврологического дефицита в резидуальном периоде [4]. Изучение различных сторон патогенеза острых нейроинфекций, включая оценку нарушений гормональной регуляции, напряженность ответных воспалительных и иммунных реакций и их взаимосвязь представляет как научный, так и практический интерес. Установлено, что в ответ на внедрение возбудителя происходит активация оси гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников с увеличением синтеза гормонов коры надпочечников, наиболее активным из которых является кортизол [14]. Кортизол обладает выраженным противовоспалительным действием, способен снижать проницаемость капилляров, угнетать процессы клеточного деления и биосинтез белка, стабилизировать мембраны лизосом, воздействовать на иммунные реакции, в частности синтез цитокинов, функциональную активность иммунокомпетентных клеток, непосредственно участвуя в патогенезе инфекционного процесса [6, 7, 13].

Помимо гормональной регуляции в определении характера течения БГМ и ВЭ имеет значение системное воспаление. В оценке последнего, помимо клинических признаков (температура, частота дыхания, частота сердечных сокращений), учитывают лабораторные показатели. Лейкоцитоз (свыше $12 \cdot 10^6$ кл/л), или лейкопения (ниже $4 \cdot 10^6$ кл/л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением количества палочкоядерных форм свыше 10 % позволяют диагностировать синдром системного воспалительного ответа (ССВО) [11]. Имеет значение и определение концентрации С-реактивного белка (СРБ), уровень которого возрастает в первые 24 ч заболевания и максимален при бактериальной инфекции по сравнению с вирусной [2].

Данные литературы неоднозначно трактуют изменения уровня кортизола в сыворотке крови при нейроинфекциях, что, возможно, обусловле-

но многообразием его функций и механизмами воздействия на различные системы организма, включая иммунную [1, 3, 7]. Немногочисленные и противоречивые сведения о связи уровня эндогенного кортизола с тяжестью течения нейроинфекций, а также с лабораторными маркерами ССВО. Установлено, что уровни кортизола и СРБ наиболее высокие в группе детей с менингококковым менингитом и относительно низкие у пациентов с fulminантной менингококковой септицемией и септическим шоком [15]. По мнению V. Woensel и соавт. [15], низкая концентрация кортизола в сыворотке крови в сочетании с высокими концентрациями АКТГ свидетельствует о крайне тяжелом течении менингококковой инфекции у детей с высоким риском неблагоприятного исхода. По другим данным, у большинства пациентов с сепсисом и септическим шоком уровень кортизола в сыворотке крови повышен [12]. У пациентов с сепсисом отмечена вариабельность значений свободного кортизола на разных стадиях болезни, тогда как достоверного увеличения уровней общего кортизола не установлено [9]. В единичных работах отмечают связь уровня кортизола с изменениями в клиническом анализе крови. Установлена достоверная взаимосвязь уровня лейкоцитов, тромбоцитов и сывороточного кортизола в случайной выборке пациентов с различной патологией, включая инфекционную, только при втором и третьем обследовании [8].

По мнению авторов статьи, определенный уровень кортизола требуется для поддержания повышенного уровня лейкоцитов.

Таким образом, несмотря на известную роль кортизола в регуляции воспаления и иммунитета, вариабельность и неоднозначность данных литературы об участии кортизола в патогенезе нейроинфекций, связи уровня эндогенного кортизола с выраженностью реакций системного воспаления обуславливает актуальность и новизну исследования проблемы адаптационных возможностей организма для коррекции терапии и улучшения исходов заболевания.

Цель работы. Изучить динамику уровня кортизола и лабораторных показателей системного воспаления у детей с различными вариантами течения БГМ и ВЭ и в зависимости от периода заболевания (острый, период реконвалесценции) для уточнения их роли в патогенезе острых нейроинфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное исследование уровня кортизола и лабораторных маркеров системного воспаления у 60 детей в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, госпитализированных в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) в период с 2010 по 2017 г. Из них 39 переносили БГМ, 21 — ВЭ. В остром периоде (1–3-й день от начала заболевания) и на стадии ранней реконвалесценции (7–14-й день от начала заболевания) исследована динамика гематологических показателей, содержания кортизола, СРБ в сыворотке крови. По тяжести состояния на момент поступления в стационар больные были разделены на подгруппы с неотложным, либо критическим состоянием, требующим дополнительных реанимационных пособий.

Группу сравнения составили 14 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, находившиеся на реабилитации в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в связи с неврологическими проблемами. Этиология БГМ и ВЭ установлена с помощью микробиологических методов, полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. В группе детей, переносивших БГМ, менингококковая этиология установлена у 21 ребенка, гемофильная — у 11 детей, пневмококковая — у 3, у 4 пациентов этиология осталась невыясненной. В группе с вирусным энцефалитом 1 ребенок переносил герпетический энцефалит, 1 — ветряночный, 1 — клещевой, у 1 пациента заболевание было вызвано вирусом Эпштейна–Барр, у 2 больных установлена смешанная этиология заболевания (герпес + ВЭБ, ВЭБ + ЦМВ). У остальных детей этиология не установлена.

Исследование уровня кортизола в сыворотке крови проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Infinity (Тесан, Австрия) с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Клинический анализ крови выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Япония), в мазке крови осуществляли подсчет лейкоцитарной формулы с использованием микроскопа Axio Lab.A1 (Германия). Биохимические исследования выполнены на автоматических анализаторах Cobas c 501 (Roche, Франция) и Taurus (Instrumen-

tation Laboratory, Италия). Полученные значения гематологических и биохимических показателей сравнивали с общепринятыми возрастными нормами.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистического анализа Microsoft Office Excel 2007 и GraphPad Prism 5.0. Оценивали среднее значение (M), медиану (Me) и межквартильный размах [$Q_{25} - Q_{75}$] каждой выборки. Достоверность различий между группами установлена с использованием t -критерия Стьюдента, U -критерия Манна–Уитни. Для установления связи уровня кортизола с выраженностью лабораторных показателей системного воспаления проведен корреляционный анализ с использованием непараметрической ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень кортизола в группе сравнения колебался в достаточно узком диапазоне и составил в среднем $414,8 \pm 39,2$ нмоль/л, что в целом сопоставимо с данными литературных источников. Гематологические, биохимические показатели у детей этой группы находились в пределах общепринятых возрастных диапазонов нормы. При БГМ и ВЭ результаты исследования уровня кортизола в сыворотке крови значительно варьировали в зависимости от нозологической формы и периода заболевания. В остром периоде БГМ среднее значение уровня кортизола приблизительно в 5 раз превышало показатели группы сравнения, снижаясь к стадии реконвалесценции. При ВЭ значение уровня кортизола превышало показатели группы сравнения в среднем в 2,5 раза, оставаясь на тех же значениях в стадии реконвалесценции (табл. 1).

Стандартные лабораторные показатели ССВО (количество лейкоцитов, палочкоядерных форм, уровень СРБ) также выявили максимальные отклонения от возрастного референсного диапазона у больных БГМ в острой стадии заболевания при сохранении незначительного лейкоцитоза и увеличения СРБ в стадии реконвалесценции. При ВЭ в остром периоде выявлен лишь незначительный лейкоцитоз без увеличения палочкоядерных форм и концентрации СРБ (табл. 1).

По тяжести состояния на момент поступления в стационар пациенты с БГМ и ВЭ были разделены на подгруппы с неотложным (подгруппа 1 — БГМ, подгруппа 3 — ВЭ), либо критическим состоянием (подгруппа 2 — БГМ, подгруппа 4 — ВЭ). В подгруппы 2 и 4 включены пациенты с крайне тяжелым состоянием, обусловленным развитием септического шока, либо отека головного мозга, проявляющимся глубоким угнетением сознания, судорожным

Таблица 1 / Table 1

Лабораторные показатели крови в динамике бактериального гнойного менингита и вирусного энцефалита у детей
Blood indicators in the dynamics of bacterial purulent meningitis and viral encephalitis in children

Нозологическая форма, период / Nosological form, period (n)	Статистические показатели / Statistical indicators	Значения лабораторных показателей / Laboratory indicators			
		кортизол, нмоль/л / cortisol, nmol/l	лейкоциты, $\times 10^9$ /л / leucocytes, $\times 10^9$ /l	палочкоядерные нейтрофиллы, % / band neutrophils, %	С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l
Бактериальный гнойный менингит, острый период / Bacterial purulent meningitis, acute period (n = 39)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	2150,3 $\pm$ 191,2* [§] 2628,5 1196,0–3137,0	19,5 $\pm$ 2,0 [§] 16,3 8,5–24,9	16,4 $\pm$ 1,7 [§] 14,0 10,0–20,0	192,8 $\pm$ 15,2 [§] 178,0 121,4–266,0
Бактериальный гнойный менингит, период реконвалесценции / Bacterial purulent meningitis, recovery period (n = 27)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	703,4 $\pm$ 116,6 514,3 395,5–638,7	9,7 $\pm$ 0,6 8,6 7,2–12,2	3,6 $\pm$ 0,5 3,0 2,0–5,0	12,6 $\pm$ 3,4 [#] 6,2 2,5–16,8
Вирусный энцефалит, острый период / Viral encephalitis, acute period (n = 21)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	931,6 $\pm$ 225,8 539,3 182,3–1447,0	12,3 $\pm$ 1,1 10,5 9,1–15,5	3,1 $\pm$ 0,5 2,5 2,0–5,0	6,2 $\pm$ 1,4 4,0 2,5–8,1
Вирусный энцефалит, период реконвалесценции / Viral encephalitis, recovery period (n = 13)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	1007,0 $\pm$ 230,5* 811,0 316,7–1433,0	8,2 $\pm$ 0,9 7,2 5,5–9,7	3,4 $\pm$ 0,6 2,5 3,0–4,0	3,3 $\pm$ 0,7 3,0 1,7–5,0
Группа сравнения / The comparison group	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	414,8 $\pm$ 39,2 406,5 315,0–517,0	–	–	–

* Отличия от группы сравнения; [§] отличия значений острого периода от реконвалесценции в каждой нозологической форме; [#] отличия значений при БГМ и ВЭ в одном периоде. Уровень достоверности $p < 0,05$.

* Difference from the comparison group; [§] difference between the values of recovery period and acute period in each nosological form; [#] difference between the values of BPM and VE in the same period. Confidence level $p < 0.05$.

статусом. Все больные данных подгрупп получали интенсивную терапию, включая реанимационные пособия (проведение искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной детоксикации, гемо-, плазматрансфузии), вследствие развития органной/полиорганной недостаточности. В подгруппу с неотложным состоянием были включены дети, чье состояние при поступлении оценивалось как тяжелое за счет выраженных проявлений внутричерепной гипертензии и ССВО, с клинико-лабораторными признаками сепсиса, но без признаков органной недостаточности. Для стабилизации состояния больных данной группы не требовалось проведения реанимационных мероприятий. При БГМ в группу с критическим состоянием вошли 19 пациентов (49 %), с неотложным состоянием — 20 (51 %). При ВЭ состояние 14 больных (67 %) расценено как критическое, 7 больных (33 %) как неотложное.

Анализ данных показал значительные различия уровня кортизола в подгруппах при БГМ и ВЭ (табл. 2, 3). При БГМ (табл. 2) в остром периоде выявлено достоверное увеличение уровня кортизола в подгруппе 1 с неотложным состоянием по сравнению с подгруппой 2 с критическим состоянием. В стадии реконвалесценции уровни кортизола приближались к показателям группы сравнения в обеих подгруппах. Достоверных отличий в гематологических показателях, концентрации СРБ и альбумина в подгруппах не выявлено, однако в стадии реконвалесценции среднее значение кортизола и СРБ в подгруппе с критическим состоянием было несколько выше (773,0 против 652,4 нмоль/л и 7,2 против 17,8 мг/л для кортизола и СРБ соответственно).

В отличие от БГМ у детей, больных ВЭ, находящихся в критическом состоянии, в остром периоде уровень кортизола был достоверно выше,

Таблица 2 / Table 2

Лабораторные показатели крови у детей с разным характером течения бактериального гнойного менингита
Blood indicators in children with different course of bacterial purulent meningitis

Номер подгруппы больных — состояние / No. Subgroups – Status (n)	Статистические показатели / Statistical indicators	Кортизол, нмоль/л / Corti- sol, nmol / l	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л / Leuco- cytes, ×10 ⁹ / l	Палочкоядерные нейтрофилы, % / Band neutrophils, %	С-реактивный бе- лок, мг/л / C-reac- tive protein, mg/l
Острый период / Acute period					
1 — неотложное / Urgent (n = 20)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	2640,0 ± 211,2* § # 2877,0 2516,0–3214,0	20,4 ± 2,9§ 17,8 9,0–25,3	15,1 ± 1,7§ 15,5 10,0–20,0	205,8 ± 18,0§ 192,0 143,2–258,0
2 — критическое / Critical (n = 19)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	1750,0 ± 281,4* § 1859,0 534,2–2696,0	18,7 ± 2,9§ 16,3 8,9–24,9	17,8 ± 2,9§ 13,0 10,0–25,0	178,4 ± 25,4§ 162,0 90,9–282,3
Период реконвалесценции / Recovery period					
1 — неотложное / Urgent (n = 15)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	652,4 ± 160,0 522,6 395,5–638,7	9,0 ± 1,0 7,7 6,8–11,5	3,4 ± 0,7 3,0 2,0–5,0	7,2 ± 1,5 6,3 4,3–9,5
2 — критическое / Critical (n = 12)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	773,0 ± 174,9 506,0 420,4–564,3	10,6 ± 0,8 10,8 9,5–12,2	3,8 ± 0,6 3,0 3,0–5,0	17,8 ± 7,5 5,2 2,5–38,8
Группа сравнения / The comparison group (n = 14)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	414,8 ± 39,2 406,5 315,0–517,0	—	—	—

* Отличия от группы сравнения; § отличия внутри подгруппы в разные периоды заболевания; # отличия между подгруппами в одном периоде заболевания. Уровень достоверности $p < 0,05$.

* Difference from the comparison group; § differences between subgroups in different periods of the disease; # differences between subgroups in the same period of the disease. Confidence level $p < 0.05$.

Таблица 3 / Table 3

Лабораторные показатели крови у детей с разным характером течения вирусного энцефалита
Blood indicators in children with different course of viral purulent meningitis

Номер подгруппы боль- ных — состояние / No. Subgroups – Status (n)	Статистические показатели / Statistical indicators	Кортизол, нмоль/л / Corti- sol, nmol / l	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л / Leuco- cytes, ×10 ⁹ / l	Палочкоядерные нейтрофилы, % / Band neutrophils, %	С-реактивный бе- лок, мг/л / C-reactive protein, mg/lmg/l
Острый период / Acute period					
3 — неотложное / Urgent (n = 7)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	463,6 ± 160,4 423,6 269,0–591,8	11,9 ± 3,2 10,5 10,0–10,5	3,2 ± 1,1 3,0 2,0–5,0	6,3 ± 2,3 4,8 3,4–8,1
4 — критическое / Critical (n = 14)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	1251,3 ± 327,2* # 558,8 199,5–2585	12,5 ± 1,4 10,6 9,1–15,5	3,1 ± 0,6 2,5 2,0–5,0	6,2 ± 1,8 4,0 2,5–8,5
Период реконвалесценции / Recovery period					
3 — неотложное / Urgent (n = 4)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	433,2 ± 321,3 174,5 32,0–316,7	7,5 ± 2,1 5,5 5,2–11,7	2,7 ± 0,7 2,0 2,0–4,0	2,1 ± 0,8 2,3 1,7–2,9
4 — критическое / Critical (n = 9)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	1263,2 ± 267,3* # 1394,0 589,8–1440,0	8,4 ± 1,2 7,3 6,6–9,7	3,7 ± 0,8 3,0 2,0–6,0	5,2 ± 1,5 4,9 2,2–7,2
Группа сравнения / The comparison group (n = 14)	$M \pm m$ Me $Q_{25}-Q_{75}$	414,8 ± 39,2 406,5 315,0–517,0	—	—	—

* Отличия от группы сравнения; # отличия между подгруппами в одном периоде заболевания. Уровень достоверности $p < 0,05$.

* Differences from the comparison group; # differences between subgroups in the same period of the disease. Confidence level $p < 0.05$.

чем у детей с неотложным состоянием и превышал показатели группы сравнения (табл. 3). В стадии реконвалесценции значение кортизола у больных в критическом состоянии по-прежнему оставалось высоким, достоверно отличаясь от группы сравнения и подгруппы детей с неотложным состоянием. Из лабораторных критериев системного воспаления в остром периоде выявлен умеренный лейкоцитоз без увеличения количества палочкоядерных форм лейкоцитов и уровня СРБ. Достоверных различий гематологических показателей между подгруппами не установлено.

Таким образом, наиболее значительное увеличение уровня кортизола установлено в остром периоде БГМ, что ассоциировано с максимальным увеличением лабораторных маркеров системного воспаления, в частности лейкоцитозом и числом палочкоядерных форм лейкоцитов. Вероятно, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обусловленная внедрением бактерий, приводит к увеличению синтеза кортизола, способствующего на ранней стадии заболевания проявлению компенсаторных воспалительных и иммунных реакций. В ходе проведенного исследования установлен более высокий уровень кортизола в группе детей, поступающих в неотложном состоянии, что может свидетельствовать об эффективном функционировании этой гормональной оси. Тогда как у детей, поступающих в критическом состоянии, низкие показатели уровня кортизола могут отражать срыв регуляторных механизмов, истощение функций коры надпочечников и являться одним из факторов, утяжеляющих течение БГМ. Полученные нами данные отчасти согласуются с указанием на более низкое значение кортизола у пациентов с тяжелым сепсисом [5, 15].

При ВЭ, в отличие от БГМ, уровень кортизола в остром периоде оказался выше у пациентов с критическим состоянием, чем у пациентов с неотложным. Вероятно, это обусловлено различиями этиопатогенеза БГМ и ВЭ. В частности, при ВЭ определяющее значение в тяжести заболевания имеет цитотоксический отек головного мозга и церебральное повреждение, в сравнении с большей значимостью системного воспаления у больных с БГМ.

При проведении корреляционного анализа в целом по группе больных БГМ не установлено взаимосвязи уровня кортизола с лабораторными критериями ССВО, гематологическими и биохимическими (СРБ) показателями. При ВЭ в остром периоде выявлена связь уровня кортизола с абсолютным количеством лимфоцитов ($r = 0,51$), в стадии реконвалесценции — прямая связь с абсолютным содержанием гранулоцитов ($r = 0,75$).

При анализе корреляций в подгруппах с критическим и неотложным состоянием выявлены взаимосвязи между уровнем кортизола и некоторыми гематологическими показателями, как в остром периоде, так и в стадии реконвалесценции. При БГМ в подгруппе с критическим состоянием в остром периоде установлена слабая прямая взаимосвязь уровня кортизола с абсолютным числом гранулоцитов ($r = 0,38$), в стадии реконвалесценции эта связь имела обратный характер ($r = -0,33$). В подгруппе с неотложным состоянием, наоборот, — в остром периоде связь уровня кортизола с гранулоцитами носила обратный характер ($r = -0,31$), в стадии реконвалесценции — прямой ($r = 0,28$). При этом достоверных различий абсолютного числа гранулоцитов в этих подгруппах не обнаружено ни в остром периоде ($15,4 \pm 2,9 \cdot 10^6$ и $18,9 \pm 3,1 \cdot 10^6$ кл/л), ни в стадии реконвалесценции ($6,7 \pm 0,8 \cdot 10^6$ и $5,1 \pm 1,1 \cdot 10^6$ кл/л для подгрупп с критическим и неотложным состоянием соответственно).

При ВЭ в подгруппе с критическим состоянием в остром периоде обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь кортизола с абсолютным числом не только гранулоцитов ($r = 0,66$), но и лимфоцитов ($r = 0,89$). В стадии реконвалесценции в этой подгруппе связь кортизола оставалась прямой с числом гранулоцитов ($r = 0,75$), но становилась обратной с числом лимфоцитов $r = -0,31$. В подгруппе с неотложным состоянием, напротив, в остром периоде корреляционная взаимосвязь с количеством гранулоцитов носила обратный характер ($r = -0,60$), связи с лимфоцитарным пулом не обнаружено. В стадии реконвалесценции в этой подгруппе связь кортизола с числом гранулоцитов носила прямой характер ($r = 0,87$) и обратный с пулом лимфоцитов $r = -0,50$. В подгруппах пациентов с критическим и неотложным состоянием ВЭ, так же как и при БГМ, достоверных различий в абсолютном содержании гранулоцитов и лимфоцитов в разные стадии заболевания не обнаружено. В остром периоде число гранулоцитов составило $7,8 \pm 1,3 \cdot 10^6$ и $10,5 \pm 2,3 \cdot 10^6$ кл/л, число лимфоцитов — $1,9 \pm 0,5 \cdot 10^6$ и $1,4 \pm 0,2 \cdot 10^6$ кл/л при критическом и неотложном состоянии соответственно. В стадии реконвалесценции число гранулоцитов составило $3,5 \pm 0,6 \cdot 10^6$ и $4,2 \pm 2,0 \cdot 10^6$ кл/л, лимфоцитов — $3,4 \pm 0,7 \cdot 10^6$ и $2,5 \pm 0,1 \cdot 10^6$ кл/л при критическом и неотложном состоянии соответственно.

Данные корреляционного анализа свидетельствуют об участии кортизола в патогенезе вирусных и бактериальных нейроинфекций различной тяжести у детей путем воздействия на популяции клеток крови, участвующих в формировании врож-

денных и адаптивных иммунных реакций. Полученные данные отчасти согласуются с данными литературы, указывающими на роль кортизола в привлечении в кровеносное русло маргинальных (находящихся в пристеночном пуле) лейкоцитов [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена роль кортизола в патогенезе нейроинфекций и регуляции компенсаторных реакций при БГМ и ВЭ у детей. При динамическом исследовании содержания кортизола и лабораторных маркеров системного воспаления установлены характерные особенности содержания кортизола у детей с бактериальными и вирусными нейроинфекциями в зависимости от тяжести течения и периода заболевания (острый, период ранней реконвалесценции). В остром периоде максимальное увеличение уровня кортизола и лабораторных маркеров системного воспаления обнаружено при БГМ по сравнению с ВЭ с последующей нормализацией к стадии реконвалесценции в целом по группам. В подгруппах с критическим и неотложным состоянием на момент поступления в стационар при БГМ и ВЭ имеются достоверные различия в уровне кортизола. При этом в подгруппе с неотложным состоянием БГМ в остром периоде уровень кортизола выше, чем в подгруппе с критическим состоянием, тогда как при ВЭ наоборот — уровень кортизола выше в подгруппе с критическим состоянием. Установлена корреляционная взаимосвязь уровня кортизола с абсолютным числом гранулоцитов в подгруппах с БГМ, уровнем гранулоцитов и лимфоцитов при ВЭ, что может указывать на участие кортизола в патогенезе острых нейроинфекций у детей путем воздействия на реакции врожденного и адаптивного иммунного ответа.

В результате проведенной работы выявлены достоверные отличия уровня кортизола в группах с БГМ и ВЭ, связанные с особенностями их патогенеза. Как при вирусных, так и при бактериальных нейроинфекциях установлено различие в уровне кортизола в зависимости от тяжести заболевания. Полученные данные обладают новизной и при дополнительных клинико-лабораторных исследованиях могут быть использованы для коррекции терапии и прогнозирования исходов заболевания, что делает продолжение исследований в этом направлении актуальным и перспективным.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.А., Макаренко Е.В., Горелик Е.Ю., Бессонова Т.В. Роль гормонов в регуляции и прогнозировании течения инфекционного процесса // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: сб. научных трудов. Т. 10. — СПб.: Альгиз, 2020. — 196 с. [Alekseeva LA, Makarenkova EV, Gorelik EYu, Bessonova TV. Rol' gormonov v regulyatsii i prognozirovanii techeniya infektsionnogo protsessa. (Collection of articles) Sovremennye podkhody k diagnostike, terapii i profilaktike infektsionnykh zabolevanii u detei: sb. nauchnykh trudov. Vol. 10. Saint Petersburg: Al'giz; 2020. 196 p. (In Russ.)]
2. Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение // Уральский медицинский журнал. — 2014. — № 1. — С. 113–121. [Gusev EYu. C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;(1):113-121. (In Russ.)]
3. Малюгина Т.Н., Захарова И.С. Изучение уровня адренокортикотропного гормона и кортизола у детей с нейроинфекциями // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8. — № 4. — С. 50–57. [Malyugina TN, Zaharova IS. Adrenocorticotropin hormone and cortisol dynamic variation in case of children's neuroinfections. *Zhurnal infektologii*. 2016;8(4):50-57. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57>.
4. Скрипченко Н.В. Нейроинфекции у детей: коллективная монография / под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 856 с. [Skripchenko NV. Neuroinfektsii u detei: kolektivnaya monografiya. Ed by N.V. Skripchenko. Saint Petersburg: Taktik-Studio; 2015. 856 p. (In Russ.)]
5. Brinker M, Joosten K, Liem O, et al. Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5110-5117. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1107>.
6. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-247. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>.
7. Cidlowski J, Cruz-Topete D. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):20-32. <https://doi.org/10.1159/000362724>.
8. Deutsch V, Lerner-Geva L, Reches A, et al. Sustained leukocyte count during rising cortisol level. *Acta Haematol*. 2007;118(2):73-76. <https://doi.org/10.1159/000103216>.
9. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, et al. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):105-114. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0265>.

10. Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of leukocyte trafficking by stress-associated hormones. *Front Immunol.* 2018;9:3143. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03143>.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>.
12. Sam S, Corbridge TC, Mokheles B, et al. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(1):29-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.01923.x>.
13. Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM. The Stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *neuron.* 2016;64(1):33-39. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.032>.
14. Webster JL, Sternberg EM. Role of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products. *J Endocrinol.* 2004;181(2):207-221. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1810207>.
15. Woensel V, Rosenstiel V, van Woensel JB, et al. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in relation to inflammatory response and disease severity in children with meningococcal disease. *J Infect Dis.* 2001;184(12):1532-1537. <https://doi.org/10.1086/324673>.

◆ Информация об авторах

Лидия Аркадьевна Алексеева — ведущий научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: kldidi@mail.ru.

Татьяна Валерьевна Бессонова — научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: bioxi-miya@mail.ru.

Елена Владимировна Макаренко — младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: ele7227@yandex.ru.

Антон Анатольевич Жирков — младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: ant-zhirkov@yandex.ru.

Нина Евгеньевна Монахова — научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: immidi@yandex.ru.

Алла Ароновна Вильниц — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: vilnitz@mail.ru.

Евгений Юрьевич Горелик — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург. E-mail: e.gorelik@mail.ru.

◆ Information about the authors

Lidia A. Alekseeva — PhD, Leading Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kldidi@mail.ru.

Tatyana V. Bessonova — Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bioxi-miya@mail.ru.

Elena V. Makarenkova — Junior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ele7227@yandex.ru.

Anton A. Zhirkov — Junior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ant-zhirkov@yandex.ru.

Nina E. Monakhova — Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: immidi@yandex.ru.

Alla A. Vilnits — MD, PhD, Senior researcher, Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vilnitz@mail.ru.

Evgeny Yu. Gorelik — MD, PhD, Researcher, Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.gorelik@mail.ru.

НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ: ОПЫТ РЕСПУБЛИКИ ТЫВА

© В.Л. Грицинская¹, Н.О. Санчат², М.С. Бадарчы²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Тыва

«Перинатальный центр Республики Тыва», Кызыл

Для цитирования: Грицинская В.Л., Санчат Н.О., Бадарчы М.С. Неинвазивный пренатальный скрининг: опыт Республики Тыва // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 29–33. <https://doi.org/10.17816/PED11429-33>

Поступила: 11.06.2020

Одобрена: 15.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Диагностика врожденных аномалий развития и хромосомных нарушений внутриутробного плода на ранних сроках беременности позволяет снизить показатели младенческой смертности. **Цель исследования:** оценка первых результатов проведения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в Республике Тыва. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ отчетов Федеральной службы государственной статистики по Республике Тыва, Минздрава России и Перинатального центра Тывы, данных мониторинга врожденных аномалий развития в республиканском медико-генетическом центре. **Результаты.** Анализ младенческой смертности в Республике Тыва за период с 2000 по 2019 г. показал, что при неуклонном снижении показателей (29,9–7,3 %) ее уровень существенно превышает средние значения по стране. Одной из ведущих причин младенческой смертности в республике являются врожденные пороки развития, частота которых у новорожденных в Тыве составляет 12,6–33,4 %. Заболевания, обусловленные патологией хромосом, составляют в структуре врожденных пороков развития от 4,3 до 1,2 %. В последние годы в республике увеличивается число женщин, прошедших в первом триместре беременности скрининг патологии у плода (56,2–62,1 %). По данным комбинированного скрининга, выявление основных хромосомных анеуплоидий (синдромов Дауна, Эдвардса и Патау) составляет 2,1–6,6 %. Во всех случаях положительного скрининга был проведен НИПТ, обладающий более высокой специфичностью и чувствительностью; подтверждено наличие хромосомных aberrаций у плода в 98,1–99,5 % случаев. **Заключение.** Внедрение широкого применения НИПТ в Республике Тыва позволит повысить эффективность выявления хромосомных аномалий, уменьшить число инвазивных диагностических вмешательств, избежать необоснованного прерывания беременности и снизить младенческую смертность.

Ключевые слова: младенческая смертность; пренатальный скрининг; хромосомные аномалии у плода; Тыва.

NON-INVASIVE PRENATAL SCREENING: EXPERIENCE IN THE REPUBLIC OF TYVA

© V.L. Gritsinskaya¹, N.O. Sanchat², M.S. Badarchy²

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

²Perinatal Center of the Republic of Tyva, Kyzyl, Russia

For citation: Gritsinskaya VL, Sanchat NO, Badarchy MS. Non-invasive prenatal screening: experience in the Republic of Tyva. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):29-33. <https://doi.org/10.17816/PED11429-33>

Received: 11.06.2020

Revised: 15.07.2020

Accepted: 26.08.2020

Diagnosis of congenital developmental anomalies and chromosomal abnormalities of the intrauterine fetus in early pregnancy can reduce infant mortality rates. **The purpose of research:** to evaluate the first results of the non-invasive prenatal test (NIPT) in the Republic of Tyva. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the reports of the Federal State Statistics Service for the Republic of Tyva, the Ministry of Health and the Tyva Perinatal Center was carried out; monitoring data of congenital developmental anomalies in the republican medical genetic center. **Results.** Analysis of infant mortality in the Republic of Tyva for the period from 2000 to 2019 showed that with a steady decline in indicators (29.9–7.3%), its level significantly exceeds the national average. One of the leading causes of infant mortality in the republic is congenital malformations, the frequency of which among newborns in Tyva is 12.6–33.4%. Diseases caused by chromosome abnormalities make up from 4.3% to 1.2% in the structure of congenital malformations. In recent years, the number of women who underwent fetal pathology screening in the first trimester of pregnancy has been increasing in the republic (56.2–62.1%). According to combined screening, the detection of major chromosomal aneuploidies (Down, Edwards and Patau syndromes) is 2.1–6.6%. In all cases of positive screening, NIPT was performed, which has a higher specificity and sensitivity;

the presence of chromosomal aberrations in the fetus was confirmed in 98.1–99.5% of cases. **Conclusion.** The introduction of widespread use of NIPT in the republic will increase the efficiency of detecting chromosomal abnormalities, reduce the number of invasive diagnostic interventions, avoid unjustified termination of pregnancy and reduce infant mortality.

Keywords: infant mortality; prenatal screening; fetal chromosomal abnormalities; Tyva.

ВВЕДЕНИЕ

Уровень младенческой смертности — важный показатель здоровья и социального благополучия населения страны, определяющий приоритеты здравоохранения и бюджетные ассигнования. Соответственно, снижение смертности детей первого года жизни является одной из приоритетных задач государства [6]. В последние годы отмечается устойчивая тенденция увеличения частоты врожденных пороков развития, моногенных и хромосомных заболеваний, которые вносят значительный вклад в младенческую смертность. По данным медицинской статистики за период с 2000 по 2015 г. в России число врожденных аномалий и хромосомных нарушений увеличилось на 66,2 %; на долю врожденных аномалий развития приходится 13,8–18,5 % случаев младенческой смертности [5].

Скрининговые методы пренатальной диагностики позволяют выделять группу беременных женщин высокого риска по возникновению хромосомных aberrаций плода, проводить раннюю диагностику патологии и сокращения рождения детей с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями. На современном этапе пренатальная диагностика быстро совершенствуется и представляет комплекс различных методов, позволяющих выявить морфологические, структурные, функциональные и генетические нарушения плода во время внутриутробного развития [1]. В соответствии с приказом Минздрава России № 572н от 01.11.2012¹ все женщины при сроке беременности от 11 до 14 недель в условиях учреждения экспертного уровня подлежат пренатальному скринингу, включающему анализ клинико-анамнестических данных беременной, ультразвуковое исследование плода, определение уровня сывороточных маркеров (связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и хорионического гонадотропина (β -ХГЧ)) и программный комплексный расчет индивидуального риска рождения ребенка с анеуплоидией. Однако пренатальная диагностика трисомии по 13, 18 или 21-й хромосоме при данном подходе не превышает 84 % [4], поэтому необходима разработка новых

подходов в проведении скрининга. Одним из таких вариантов, позволяющих одновременно повысить эффективность неинвазивных методик и снизить число инвазивных исследований, является тест, основанный на выделении внеклеточной ДНК плода (cf-DNA). Опыт внедрения данного неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в ряде стран показал его преимущества в диагностике синдромов Патау, Эдвардса и Дауна, по сравнению со стандартным комбинированным скринингом [7]. Учитывая экономические предпосылки, в нашей стране в большей степени распространен комбинированный скрининг, а проведение НИПТ является подтверждающим методом у беременных группы высокого риска [8].

Цель нашего исследования — оценка первых результатов проведения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в Республике Тыва.

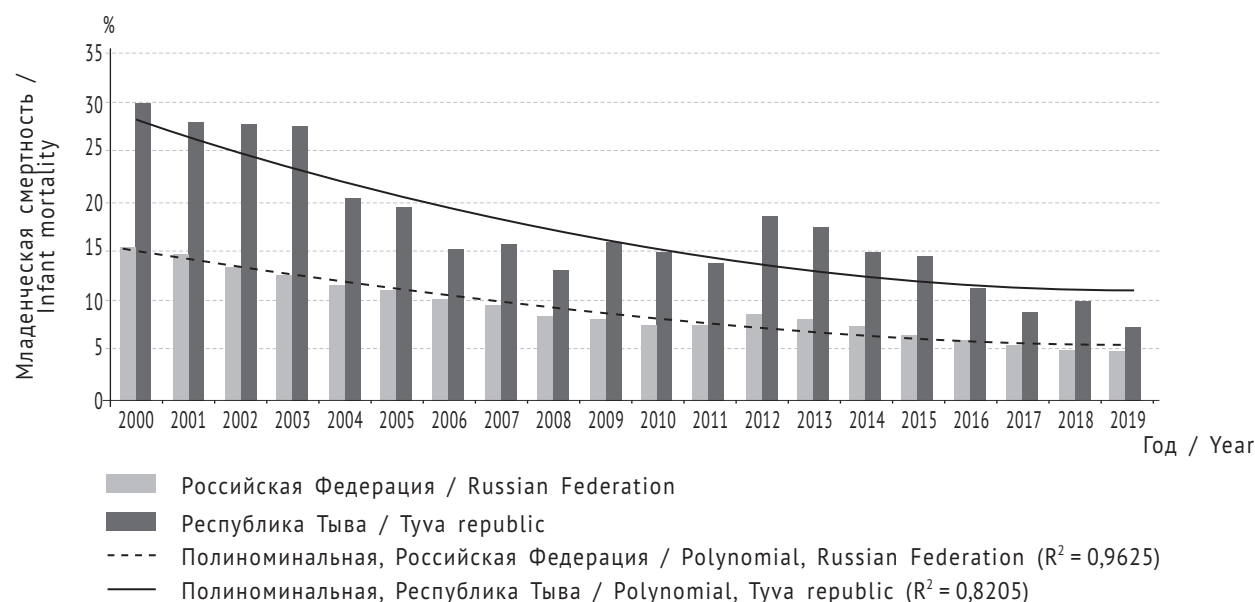
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ отчетов Федеральной службы государственной статистики по Республике Тыва, Минздрава России и Перинатального центра Тывы; данных мониторинга врожденных аномалий развития, проводимого в соответствии с требованиями Европейского стандарта в Республиканском медико-генетическом центре. Статистическая обработка материалов исследования выполнена с помощью прикладных программ Statistica v.10.0 (StatSoft, USA). Выравнивание динамического ряда показателей осуществляли с помощью полиномиального тренда III степени с учетом коэффициента аппроксимации (R^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Республика Тыва — горный регион, столица которого является географическим центром Азии. Условия проживания в республике характеризуются суровым континентальным климатом, наличием очагов тяжелого природного дефицита йода; нестабильной экономической обстановкой, удаленностью от транспортных магистралей. Особенности демографической ситуации обусловлены наивысшей степенью этнической компактности коренного населения Сибири — тувинцев; низким уровнем миграции; сохранением семейно-родовых традиций и, в значительной степени, территориальной изолированностью. Данные обстоятельства

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”».



Динамика показателей младенческой смертности Dynamics of infant mortality rates

способствуют накоплению генетических мутаций и хронической патологии в популяции. Основная часть лечебно-профилактических учреждений представлена сельскими участковыми больницами и сельскими врачебными амбулаториями, количество которых за последние годы неуклонно снижается. Высококвалифицированную медицинскую помощь беременные женщины и новорожденные дети гарантированно могут получать лишь в учреждениях, расположенных в столице республики, к которым в последнее десятилетие присоединился Республиканский перинатальный центр.

Нами проведен сравнительный анализ показателей младенческой смертности за период с 2000 по 2019 г. (см. рисунок).

Несмотря на прогрессивное снижение числа умерших детей на первом году жизни, младенческая смертность в республике значительно превышает средние показатели по стране. Статистический анализ показателей с помощью полиномиального тренда подтверждает, что снижение младенческой смертности в Тыве с высокой степенью вероятности продолжится в течение ближайших лет, однако коэффициента аппроксимации (R^2) данных в республике ниже (0,820), чем в среднем по России (0,962). После перехода нашей страны на международные критерии регистрации рождений в 2012 г. отмечался подъем младенческой смертности (8,6‰); но показатели уже в 2014 г. вернулись к значениям 2011 г. (7,4‰). В Тыве подъем уровня младенческой смертности в связи с изменением критериев регистрации новорожден-

ных был более выраженным (18,4‰) и продолжительным: значения показателей 2011 г. (13,7‰) были достигнуты только в 2016 г.

Существенный вклад в структуру причин младенческой смертности в Тыве вносят врожденные аномалии развития, уровень распространенности которых у новорожденных республики варьирует от 12,6 до 33,4‰ [2]. Заболевания, обусловленные патологией хромосом, составляют в структуре врожденных пороков развития от 4,3 до 1,2% [3]. Учитывая сложную демографическую ситуацию в стране, а также актуальность сохранения репродуктивного потенциала коренных и малочисленных народов Сибири, в Тыве активно внедряются новые технологии охраны здоровья беременных женщин. В рамках национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» в Республике Тыва широкое распространение получил скрининг хромосомных аномалий плода, проводимый в первом триместре беременности. Скрининг основан на ультразвуковой оценке толщины воротникового пространства плода и дополнительных маркеров (носовая кость, пульсационный индекс в венозном протоке и наличие или отсутствие регургитации на трикуспидальном клапане), в комбинации с измерением концентраций PAPP-A и свободной β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови беременной. Потенциальные возможности такого скрининга — обнаружение до 90% анеуплоидий плода (трисомий 13, 18 и 21 хромосом, моносомии X-хромосомы) и грубых пороков

развития; однако возможны ложноположительные результаты в 5 % случаев [5]. Поэтому беременным женщинам с высоким риском рождения больного ребенка предлагается проведение инвазивного исследования для подтверждения или исключения патологии. Прерывание беременности в связи с выявленными пороками развития плода проводится в Тыве в 14,9–30,9 % случаев; это преимущественно обусловлено множественными пороками развития и грубыми пороками развития центральной нервной системы. Повысить эффективность обнаружения хромосомных аномалий плода и избежать необоснованного прерывания беременности позволяет включение НИПТ в структуру пренатального скрининга. По данным литературы в группе беременных высокого риска проведение НИПТ в первом триместре беременности позволило выявить дополнительно до 35 % аномалий кариотипа плода [5, 7].

Мы проанализировали результаты пренатального скрининга, проведенного на базе Республиканского перинатального центра в 2015–2018 гг. Отмечается увеличение числа женщин, вставших на учет по беременности в срок до 12 недель: от 76,8 % в 2015 г. до 85,3 % в 2018 г. Повышение уровня охвата медицинским наблюдением женщин на ранних сроках беременности остается задачей на перспективу, поскольку транспортная доступность высококвалифицированной помощи остается региональной проблемой. Биохимический скрининг в первом триместре проведен в 2015 г. у 56,2 % женщин; в 2016 г. — у 62,1 %; в 2017 г. — 56,6 %, и в 2018 г. — у 61,0 % беременных. По совокупности эхографических и биохимических маркеров в республике диагностируются хромосомные анеуплоидии: синдромы Дауна, Эдвардса и Патау. Наиболее часто выявляется трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна): в 2015 г. — у 3,6 % (107); в 2016 г. — у 1,8 % (58); в 2017 г. — у 2,6 % (90), и в 2018 г. — у 2,2 % (78) внутриутробных плодов. Трисомия по 18-й хромосоме формирует синдром Эдвардса, который чаще регистрировался в 2016 г. — у 1,3 % (41) плодов; реже в 2017 (0,3 %, 9), 2015 (0,2 %, 5) и в 2018 (0,2 %, 8) годах. Синдром Патау возникает при трисомии по 13-й хромосоме. Данный синдром в 2015 г. выявлен у 0,1 % (3) плодов; в 2016 г. — 1,7 % (54); в 2017 г. — 0,3 % (12), и в 2018 г. — 0,2 % (9) случаев. У всех женщин, имеющих эхографические и/или биохимические маркеры врожденной патологии плода, был проведен НИПТ, обладающий более высокой специфичностью и чувствительностью. Данный тест подтвердил наличие хромосомных aberrаций у плода в 98,1–99,5 % случаев.

В республике высок процент близкородственных браков, способствующих переходу генетических заболеваний в доминантное состояние. Однако, учитывая, что Тыва — дотационный регион со сложной транспортной доступностью, проведение полного экзомного анализа детей и плодов с врожденными аномалиями развития представляет существенную проблему. Также значительную проблему составляет мотивация женщин из группы высокого риска на проведение инвазивного обследования. Тем не менее увеличивается число беременных из группы высокого риска (возраст старше 35 лет, наличие хронических заболеваний у женщины и наследственных болезней в семье), которые дали согласие на проведение инвазивного вмешательства с целью кариотипирования плода (26,1 % в 2015 г. и 32,6 % в 2018 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первый опыт применения НИПТ в Республике Тыва показал высокую эффективность выявления хромосомных аномалий у внутриутробного плода. Во всех случаях положительного тестирования последующие инвазивные диагностические методы (амниоцентез, кордоцентез, биопсия хориона) с целью кариотипирования плода подтвердили наличие хромосомных аномалий. Следовательно, расширение применения НИПТ в первом триместре беременности может способствовать уменьшению необоснованного прерывания беременности при вызывающих диагностические сомнения результатах комбинированного скрининга, а также снижению числа рождений детей с инвалидизирующими заболеваниями и уровня младенческой смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Тенденции младенческой детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72. – № 5. – С. 375–382. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitsky VYu, Terletskaia RN. Tendencies of infantile and child mortality in the conditions of implementation of the modern strategy of development of health care of the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(5):375–382. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn867>.
2. Грицинская В.Л. Резервы снижения младенческой смертности в Республике Тыва // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 1. – С. 26–28.

- [Gritskinskaya VL. The resources to decrease infant mortality in the Republic of Tyva. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2013;(1):26-28. (In Russ.)]
3. Грицинская В.Л., Омзар О.С. Врожденные пороки развития в структуре младенческой смертности в Республике Тыва // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2012. – № 5. – С. 40–42. [Gritskinskaya VL, Omzar OS. The inherent malformations in the structure of infant mortality in the Republic of Tyva. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2012;(5):40-42. (In Russ.)]
 4. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С., и др. Динамика частоты трисомии 21 (синдром Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2019. – Т. 98. – № 2. – С. 42–48. [Demikova NS, Podolnaya MA, Lapina AS, et al. Trisomy 21 (Down syndrome) incidence dynamics in the regions of the Russian Federation in 2011-2017. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(2):42-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-42-48>.
 5. Емельяненко Е.С., Исев А.А., Письменная Е.Е., и др. Инновационные технологии в пренатальной диагностике: мнение врачей и пациентов // *Доктор.Ру*. – 2017. – № 9. – С. 38–43. [Emeliyanenko ES, Isayev AA, Pismennaya EE, et al. Innovative technologies in prenatal diagnosis: doctor and patient opinions. *Doktor.Ru*. 2017;(9):38-43. (In Russ.)]
 6. Иванов Д.О., Орёл В.И., Александрович Ю.С., Прометной Д.В. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику // *Педиатр*. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 5–14. [Ivanov DO, Oryol VI, Alexandrovich YuS, Prometnoy DV. Infant mortality in Russian Federation and influence on its dynamic factors. *Pediatr*. 2017;8(3):5-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED83-14>.
 7. Кудрявцева Е.В., Канивец И.В., Киевская Ю.К., и др. Неинвазивный пренатальный тест в России: популяционное исследование // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 12. – С. 28–33. [Kudryavtseva EV, Kanivets IV, Kievskaya JuK, et al. Noninvasive prenatal testing in Russia: a population study. *Obstetrics and gynecology*. 2019;(12):28-33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.30-35>.
 8. Юпатов Е.Ю. Современные принципы пренатального скрининга // *Практическая медицина*. – 2016. – № 1. – С. 32–36. [Yupatov EYu. Modern principles of prenatal screening. *Practical medicine*. 2016;(1):32-36. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Вера Людвиговна Грицинская — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tryfive@mail.ru.

Наталья Ойдуновна Санчат — канд. биол. наук, отдел охраны репродуктивного здоровья женщин и детей ГБУЗ РТ ПЦРТ, Кызыл. E-mail: oyn-2014@yandex.ru.

Мочурга Сергеевич Бадарчы — канд. мед. наук, отдел охраны репродуктивного здоровья женщин и детей ГБУЗ РТ ПЦРТ, Кызыл. E-mail: oyn-2014@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Vera L. Gritskinskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tryfive@mail.ru.

Natalya O. Sanchat — PhD, the Department for the Reproductive Health of Women and Children. Perinatal center of the Republic of Tyva, Kyzyl, Russia. E-mail: oyn-2014@yandex.ru.

Mochurga S. Badarchy — MD, PhD, the Department for the Reproductive Health of Women and Children. Perinatal center of the Republic of Tyva, Kyzyl, Russia. E-mail: oyn-2014@yandex.ru.



БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

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



Категория обучающихся:

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

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий»
Педиатрического университета.

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

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafprk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





ВРОЖДЕННАЯ НАТРИЕВАЯ ДИАРЕЯ

© Д.О. Иванов, В.П. Новикова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Иванов Д.О., Новикова В.П. Врожденная натриевая диарея // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 35–42. <https://doi.org/10.17816/PED11435-42>

Поступила: 08.06.2020

Одобрена: 14.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Врожденная натриевая диарея (P78.3 по МКБ 10) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, клинически и генетически гетерогенное. Дефект всасывания натрия обусловлен нарушением работы кишечного натрий-протонного «насоса» при несиндромальной форме и эпителиальных натриевых каналов при синдромальной форме. Мутации в 3 генах, *SPINT2* (локализация 19q13.2; код OMIM 270420) – синдромная форма, *GUCY2C* (локализация 12q12.3; код OMIM 601330) и *SLC9A3* (локализация 5p15.33; код OMIM 616868) – несиндромные формы, могут вызывать врожденную натриевую диарею. Частота заболевания неизвестна, поскольку оно встречается редко, всего к настоящему времени описано только 50 случаев. Классическая несиндромная форма врожденной натриевой диареи проявляется полигидрамнионом, выраженной секреторной диареей, тяжелым метаболическим ацидозом, щелочным pH кала >7,5 и гипонатриемией. Синдромная форма врожденной натриевой диареи проявляется также хоанальной и/или анальной атрезией, гипертелоризмом и эрозиями роговицы. Характерные лабораторные данные включают метаболический ацидоз и щелочной pH фекалий (pH кала >7,5), низкие концентрации Na^+ . Концентрации Na^+ в стуле при этом повышены. Пренатальная ультразвуковая диагностика позволяет выявить гидроамнион и расширение кишечных петель, начиная с третьего триместра беременности. Диагноз подтверждается генетическими исследованиями. Лечение: полное парентеральное питание с коррекцией водно-солевого обмена. Прогноз неблагоприятный.

Ключевые слова: хроническая диарея; врожденная натриевая диарея; водянистая диарея.

CONGENITAL SODIUM DIARRHEA

© D.O. Ivanov, V.P. Novikova

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

Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanov DO, Novikova VP. Congenital sodium diarrhea. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):35-42. <https://doi.org/10.17816/PED11435-42>

Received: 08.06.2020

Revised: 14.07.2020

Accepted: 26.08.2020

Congenital sodium diarrhea (P78.3 according to ICD 10) is a rare autosomal recessive disease, clinically and genetically heterogeneous. The sodium absorption defect is caused by disruption of the intestinal sodium-proton “pump” in the non-syndromic form and in the epithelial sodium channels in the syndromic form. Mutations in 3 genes, *SPINT2* (localization 19q13.2; OMIM code 270420) – syndromic form; *GUCY2C* (localization 12q12.3; OMIM code 601330) and *SLC9A3* (localization 5p15.33; OMIM code 616868) – non-syndromic form, can cause congenital sodium diarrhea. The frequency of the disease is unknown, since it is rare, so far only 50 cases have been described. The classic non-syndromic form of congenital sodium diarrhea is manifested by polyhydramnios, severe secretory diarrhea, severe metabolic acidosis, alkaline pH of feces >7.5 and hyponatremia. The syndrome of congenital sodium diarrhea is also manifested by choanal and/or anal atresia, hypertelorism and erosion of the cornea. Typical laboratory data include metabolic acidosis and alkaline pH of feces (fecal pH >7.5), low Na^+ concentrations. The concentration of Na^+ in the stool is increased. Prenatal ultrasound diagnosis allows you to identify hydroamnion and expansion of intestinal loops, starting from the third trimester of pregnancy. The diagnosis is confirmed by genetic studies. Treatment: complete parenteral nutrition with correction of water-salt metabolism. The forecast is unfavorable.

Keywords: chronic diarrhea; congenital sodium diarrhea; watery diarrhea.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная натриевая диарея (P78.3 по МКБ 10) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением транспортного белка, обеспечивающего обмен иона натрия на ион водорода в энтероците [14].

Впервые 2 спорадических случая врожденной натриевой диареи были описаны в 1985 г. [18, 32]. В последующие годы в литературе появились сообщения о новых пациентах [2, 23, 26, 31, 34, 40, 41] из разных стран. Была выявлена клиническая и генетическая гетерогенность заболевания. Доказано, что мутации в 3 генах, *SPINT2* (ингибитор сериновой пептидазы, тип Куница (Kunitz); локализация 19q13.2; код OMIM 270420, большинство описанных случаев), *GUCY2C* (рецептор гуанилатциклазы; локализация 12q12.3; код OMIM 601330) и *SLC9A3* (переносчика Na^+/H^+ семейства 9; локализация 5p15.33; код OMIM 616868), могут вызвать врожденную натриевую диарею [23, 26, 31, 40, 42, 45]. Синдромная и несиндромальная формы врожденной диареи натрия были идентифицированы в 2009 г. К настоящему времени установлено, что врожденная натриевая диарея представляет собой нарушение всасывания натрия, которое обусловлено нарушением работы кишечного натрий-протонного «насоса» при несиндромальной форме и эпителиальных натриевых каналов при синдромальной форме [33].

Частота заболевания неизвестна, поскольку оно встречается редко, всего к настоящему времени описано только 50 случаев.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Выделяют классическую (несиндромную) и синдромную формы заболевания. Классическая форма врожденной натриевой диареи проявляется полигидрамнионом, выраженной секреторной диареей, тяжелым метаболическим ацидозом, щелочным рН кала $>7,5$ и гипонатриемией. Доказанными причинами развития этой формы являются мутации в генах *SLC9A3* и *GUCY2C*. Синдромная форма врожденной натриевой диареи с хоанальной и/или анальной атрезией, гипертелоризмом и эрозиями роговицы связана с мутациями *SPINT2*, кодирующего ингибитор серинпротеазы [33].

Для понимания патогенеза заболевания следует вспомнить, что за поглощение Na^+ и воды из желудочно-кишечного тракта ответственны несколько взаимосвязанных механизмов. Постпрандиальная абсорбция Na^+ в тонкой кишке стимулируется Na^+ -зависимыми глюкозными и аминокислотными переносчиками, тогда как два других ключевых, не зависящих от нутриента, механизма в тонкой и толстой кишке включают электронейтральный

апикальный Na^+/H^+ -обмен (NHE) и ENaC. NHE, опосредованный в основном апикальной изоформой NHE3, отвечает за абсорбцию NaCl и бикарбоната посредством связанного обмена Na^+/H^+ и $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (или Cl^-/OH^-). Последний механизм опосредуется PAT1 (*SLC26A6*) и подавляется (DRA; *SLC26A3*). Электрогенное поглощение Na^+ , переносимое эпителиальными каналами Na^+ (ENaC, состоящим из субъединиц α -, β -, γ -ENaC), происходит в поверхностном эпителии и верхних криптах дистальной ободочной кишки. Все эти транспортные механизмы требуют благоприятного электрохимического градиента, поддерживаемого базолатеральными Na^+/K^+ -АТФазой, Cl^- -каналами (апикальный CFTR и базолатеральный CLC-2) и K^+ -каналами.

Из-за того что концентрация натрия в химусе в норме составляет около 142 мэкв/л (то есть приблизительно равна содержанию в плазме), натрий движется внутрь по электрохимическому градиенту из химуса через щеточную каемку в цитоплазму эпителиальных клеток (концентрация натрия внутри клетки около 50 мэкв/л), что обеспечивает основной транспорт ионов натрия эпителиальными клетками в межклеточное пространство. Вода пассивно следует за движением ионов парацеллюлярно, через плотные соединения или трансклеточно, через клеточную мембрану [29].

Уже у первых зарегистрированных пациентов с классической натриевой диареей исследования мембранного транспорта выявили дефект в активности обмена иона натрия на ион водорода [25, 31, 48]. Впоследствии было обнаружено, что классическую натриевую диарею приблизительно у 40 % семей вызывают мутации в *SLC9A3*, и что в этих семьях заболевание является аутосомно-рецессивно наследуемым [34]. Делеция целого гена, а также укороченные и миссенс-мутации были выявлены у 9 пациентов с классической натриевой диареей в *SLC9A3* (семейство растворенных носителей 9, подсемейство А, член 3; MIM № 182307) — ген, кодирующий натрий-протонный антипортер 3 (натрий-водородный теплообменник 3) (NHE3). Предполагается, что делеция целого гена и усеченные мутации нарушают продукцию белка из этих аллелей и вызывают снижение активности обмена Na^+/H^+ у мутантов по *SLC9A3*. Миссенс-мутации демонстрировали либо пониженную транспортную функцию, либо пониженную поверхностную экспрессию NHE3. Объяснить пониженную поверхностную экспрессию можно либо ненормальным переносом ионов к мембране, либо снижением стабильности мембраны [33].

Также было обнаружено, что доминантные активизирующие мутации в рецепторе GC-C (MIM № 601330), кодируемые геном *GUCY2C*, вызыва-

ют классическую натриевую диарею у 20 % семей с этим расстройством [40]. Эти мутации были идентифицированы секвенированием целого экзона четырех неродственных пациентов, и все 4 гетерозиготные мутации возникли у пациентов *de novo*. Способ передачи мутаций GC-C следующему поколению будет аутосомно-доминантным. GC-C представляет собой трансмембранную гуанилатциклазу с самой высокой экспрессией в кишечном тракте. Урогуанилин, гуанилин и термостабильный токсин, продуцируемый энтеротоксигенной кишечной палочкой, представляют собой просветные лиганды, которые могут стимулировать внутриклеточную продукцию циклического гуанозинмонофосфата при связывании как часть одного из нескольких сигнальных путей, которые существуют в энтероцитах [17]. Мутации GC-C у пациента вызывают повышенные базальные и стимулированные внутриклеточные уровни циклического гуанозинмонофосфата [40], эффектом которого является ингибирование NHE3 посредством его фосфорилирования с помощью GMP киназы II (MIM № 601591), тем самым обеспечивая объяснение секреторной диареи путем отмены абсорбции Na^+ [17, 20, 21]. Классическая CSD, таким образом, является результатом потери функции NHE3, приводящей к нарушенной абсорбции Na^+ , усилению секреции жидкости и диарее. В 1-й подгруппе пациентов «первичный» дефицит NHE3 вызван рецессивными мутациями *SLC9A3*, приводящими к отсутствию или нефункциональному белку. Во 2-й группе пациентов с CSD «вторичный» дефицит NHE3 является результатом подавления повышенными внутриклеточными уровнями cGMP, вызванными активирующими и гиперстимулирующими мутациями *GUCY2C*. На сегодняшний день оба этих фенотипа невозможно клинически различить из-за небольшого числа зарегистрированных пациентов [40, 48]. Около 40 % пациентов с классической натриевой диареей не имели мутаций ни *SLC9A3*, ни *GUCY2C*, что указывает на то, что другие гены ответственны за заболевание у этих пациентов и указывают на значительную гетерогенность генетического локуса при этом заболевании.

Около трети пациентов имеют паттерн врожденных пороков развития и проявления поверхностного точечного кератита, то есть синдромную форму натриевой диареи, которую можно отличить от несиндромальной (классической) формы заболевания. Эта форма врожденной натриевой диареи также упоминается как синдромальная форма врожденной тафтинговой энтеропатии или дисплазии кишечного эпителия, потому что она часто сопровождается кластерными энтероцитами, которые

образуют «пучки» с ветвящимися криптами при гистологическом исследовании [44, 46]. Синдром натриевой диареи вызван мутациями в *SPINT2*, кодирующем ингибитор сериновой протеазы, Kunitz type 2. Белок SPINT2 участвует в регуляции эпителиального натриевого канала (ENaC), который является обязательным для реабсорбции натрия в дистальной части толстой кишки. Активность ENaC зависит от его протеолитической активации системой, состоящей из 2 сериновых протеаз, матрипсазы и простазина и их ингибитора SPINT2 [24, 28, 47]. В то же время этиология синдромных признаков, возникающих у пациентов с мутациями *SPINT2*, не выяснена. Как количество распознаваемых форм CDD, так и количество генов основного заболевания постепенно увеличивается.

Классическую форму заболевания можно заподозрить пренатально, в третьем триместре беременности, поскольку секреторная диарея начинается уже внутриутробно, при ультразвуковом исследовании можно обнаружить расширенные и заполненные жидкостью петли кишечника, многоводие. В анамнезе у матерей часто имелись преждевременные роды в период между 32 и 35 неделями беременности с весом и длиной новорожденного, соответствующими сроку гестации. После рождения обычно отмечается выраженное вздутие живота, псевдоасцит, секреторная диарея. Водянистая диарея присутствует сразу после рождения и не зависит от грудного вскармливания или приема детского питания. Диарею описывают как «непрерывную», стул настолько водянистый, что может быть ошибочно принят за мочу. Никогда не сообщается об отхождении мекония. В то же время у некоторых больных тяжесть диареи может быть переменной. Отмечается звучная кишечная перистальтика (урчание в животе). Развивается дегидратация разной степени выраженности, метаболический ацидоз, белково-калорийная недостаточность. Младенцы становятся раздражительными, а впоследствии апатичными. Без лечения данное заболевание может представлять угрозу для жизни. Даже при лечении в дальнейшем могут формироваться различные уровни нарушения интеллектуального и физического развития. Диагностическое значение имеют упорный профузный понос с рождения, повышение экскреции натрия с калом, гипонатриемия и метаболический ацидоз. Симптоматика заболевания сходна с врожденной хлоридной диареей. Отличительные признаки представлены в таблице. При синдромальной форме у больных выявляют дополнительные генетические дефекты: атрезия хоан, анальная атрезия, эрозии эпителия роговицы, гипертелоризм, волчья пасть, полидактилия [2, 14, 15, 18, 23, 26, 31, 32, 34, 40, 41].

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В образцах сыворотки крови, взятых до начала инфузионной терапии, отмечаются низкие концентрации Na^+ . Концентрации Na^+ в стуле при этом повышены (уровень Na^+ в кале >70 ммоль/л), причем чаще всего повышаются после начала терапии жидкостями и электролитами. Концентрации фекального Na^+ могут быть нормальными в тех случаях, когда потери натрия в организме прогрессировали в течение некоторого времени. Концентрация Na^+ в моче, как маркер истощения Na^+ в организме, иногда оказывается низкой до и во время неадекватного приема жидкости и натрия. Фракционная экскреция натрия может быть лучшим маркером статуса натрия у этих пациентов, поскольку он не зависит от потока мочи [22, 30]. Другие характерные лабораторные данные включают метаболический ацидоз и щелочной pH фекалий (pH кала $>7,5$). При классическом фенотипе эндоскопических и гистологических изменений со стороны слизистой оболочки кишечника обычно не наблюдается; редко отмечается частичная атрофия ворсинок [33]. При синдромальной форме может быть атрофия ворсинок и наличие фокальных эпителиальных «пучков» [44, 46]. Пренатальная ультразвуковая диагностика позволяет выявить гидроамнион и расширение кишечных петель, начиная с третьего триместра беременности [33]. Диагноз подтверждается генетическими исследованиями с выявлением мутаций в генах *SPINT2*, *GUCY2C* и *SLC9A3*. Используются секвенирование нового поколения, а в неясных случаях — целевое генетическое тестирование (секвенирование по Сэнгеру) или секвенирование по целому экзому.

Дифференциальная диагностика проводится с широким спектром заболеваний [1, 3, 4, 7, 13, 35, 45]. Классическая натриевая диарея требует дифференциального диагноза с врожденной хлоридной диареей (MIM № 214700) [13, 35], от которой отличается высокой фекальной потерей Na^+ и метаболическим ацидозом в противоположность алкалозу. Натриевая диарея отличается от расстройств дифференцировки и поляризации энтероцитов, таких как болезнь включения микроворсинок (MIM № 251850) [11, 48] и несиндромальная тафтинговая энтеропатия [35, 45] по гистопатологии. Также проводят дифференциальный диагноз с сольтеряющей формой адреногенитального синдрома [7, 10], мальабсорбцией ди- и моносахаридов [8, 9, 12]. Дифференциальный диагноз с наиболее похожими заболеваниями представлен в таблице.

Тяжелая профузная диарея и дегидратация требуют перевода ребенка на полное парентераль-

ное питание с коррекцией водно-солевого обмена [5, 14, 15]. С целью восполнения потерь натрия назначают цитрат натрия и глюкозо-солевые растворы [6]. На фоне лечения состояние ребенка несколько улучшается, хотя персистирующая диарея сохраняется. Добавки перорального электролита (натрия и бикарбонатов) позволяют некоторым детям нормально расти [23].

Прогноз неблагоприятный, персистирующая секреторная диарея сохраняется, хотя после длительного периода парентерального питания чаще не имеет жизнеугрожающего характера. Без лечения данное заболевание может представлять угрозу для жизни. Сразу после рождения псевдообструкция, вызванная расширением заполненных жидкостью петель кишечника, может потребовать хирургического лечения [33]. Даже при проведении адекватной терапии в дальнейшем могут формироваться различные уровни нарушения интеллектуального и физического развития.

В последние годы катамнестическое наблюдение продемонстрировало, что у 6 из 36 пациентов с доминантными мутациями *GC-C* и у 2 из 9 больных с рецессивными мутациями *SLC9A3* развились воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [27, 34, 40]. Связь между потерей функции *NHE3* и ВЗК подтверждается рядом экспериментальных и клинических исследований [16, 19, 36, 39, 43]. Активность *NHE3* снижена как при язвенном колите, так и при болезни Крона, как в зонах неактивного колита, также в зонах активного воспаления [37, 38]. Кроме того, установлено, что моногенные дефекты изменяют кишечный иммунный гомеостаз с помощью нескольких механизмов, что может привести к нарушению эпителиального барьера и эпителиального ответа. Можно считать, что *NHE3* играет критическую роль в составе кишечной микробиоты, и его дефицит может способствовать дисбактериозу у пациентов с ВЗК [49]. Таким образом, у пациентов с ВЗК генетические, экологические и микробные влияния хозяина сходятся и приводят к дисрегуляции иммунного ответа слизистой оболочки против комменсальной кишечной микробиоты. Мутации *GUCY2C* и *SLC9A3* представляют собой моногенетические варианты, которые обеспечивают высокую восприимчивость к развитию ВЗК с ранним и поздним началом [33].

Диспансерное наблюдение осуществляется генетиком и гастроэнтерологом. Поскольку часто пациенты с классической натриевой диареей не имели известных мутаций, это указывает на то, что другие гены ответственны за заболевание и за его генетическую гетерогенность. Прогресс развития генетики должен стимулировать дальнейший поиск му-

Дифференциальный диагноз врожденной натриевой диареи Differential diagnosis of congenital sodium diarrhea

Дифференциально-диагностические признаки / Differential diagnostic signs	Классическая натриевая диарея / Classical sodium diarrhea	Синдромальная натриевая диарея / Syndromic sodium diarrhea	Врожденная хлоридная диарея / Congenital chloride diarrhea	Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок / Microvillus inclusion disease	Эпителиальная дисплазия (тафтинговая энтеропатия) / Epithelial dysplasia (tufting enteropathy)
Полигидрамнион / Polyhydramnion	Характерно / Characteristically	Характерно / Characteristically	Характерно / Characteristically	Обычно отсутствует / Usually absent	Обычно отсутствует / Usually absent
Увеличение живота из-за расширенных заполненных жидкостью петель кишечника (псевдоасцит) / Abdominal enlargement due to enlarged fluid-filled intestinal loops (pseudo-ascites).	Характерно / Characteristically	Характерно / Characteristically	Характерно / Characteristically	Отсутствует / Absent	Отсутствует / Absent
Внекишечные проявления / Extraintestinal manifestations	Отсутствует / Absent	Атрезия хоан, анальная атрезия, эрозии эпителия роговицы, гипертелоризм, волчья пасть, полидактилия / Atresia of the choan, anal atresia, erosion of the corneal epithelium hypertelorism, cleft palate, polydactyly	Отсутствует / Absent	Отсутствует / Absent	Отсутствует / Absent
Морфологические данные / Morphological data	Нет специфических данных / No specific data	Атрофия ворсинок и наличие фокальных эпителиальных «пучков» / Atrophy of the villi and the presence of focal epithelial "tuft"	Нет специфических данных / No specific data	Атрофия ворсинок и потеря микроворсинок. Включенные микроворсинки и секреторные гранулы на электронной микроскопии / Atrophy of villi and loss of microvilli. Included microvilli and secretory granules by electron microscopy	Атрофия ворсинок и наличие фокальных эпителиальных «пучков» / Atrophy of the villi and the presence of focal epithelial "tuft"
Мутантный ген / Mutant gene	<i>SLC9A3</i> (NHE3) <i>GUCY2C</i> (GC-C)	<i>SPINT2</i>	<i>SLC26A3</i> (DRA)	<i>MYO5B</i> , <i>STX3</i>	<i>EPCAM</i>

таций при натриевой диарее, а также дальнейшие исследования лекарств и пептидов для восстановления или усиления Na^+ -абсорбции при диарейных расстройствах [33]. Профилактика не разработана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на редкость врожденной натриевой диареи, педиатры должны быть информированы об особенностях этого заболевания для своевременной диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губернаторова Т.Ю., Сидорова И.В. Энтеропатический акродерматит // Медицина: теория и практика. – 2020. – Т. 4. – № 1. – С. 71–79. [Gubernatorova TYu, Sidorova IV. Acrodermatitis enteropathica. *Medicine: theory and practice*. 2020;4(1):71-79. (In Russ.)]
2. Думова Н.Б., Арсентьев В.Г., Богданов И.Ю., Иванов Д.В. Врожденная натриевая диарея // Педиатрия. – 2017. – Т. 96. – № 6. – С. 173–176. [Dumova NB, Arsentiev VG, Bogdanov IY, Ivanov DV.

- Congenital sodium diarrhea. *Pediatrics*. 2017;96(6): 173-176. (In Russ.]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-173-176>.
3. Иванов Д.О., Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Врожденная диарея с гипериммуноглобулинемией Е и отсутствием островков Лангерганса // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 92–94. [Ivanov DO, Novikova VP, Prokopyeva NE. Enteropathy. X-linked syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(1):92-94. (In Russ.)]
 4. Иванов Д.О., Новикова В.П., Замятина Ю.Е. Синдромальная (фенотипическая) диарея – трихогепатоэнтерический синдром // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 95–100. [Ivanov DO, Novikova VP, Zamyatina JuE. Syndromic diarrhea/tricho-hepato-enteric syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(1):95-100. (In Russ.)]
 5. Иванов Д.О. Нарушения кислотно-основного состояния // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 122–155. [Ivanov DO. Disorders of the acid-base state. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 122-155. (In Russ.)]
 6. Иванов Д.О. Нарушения обмена натрия // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2 т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 242–280. [Ivanov DO. Disorders of sodium metabolism. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 242-280. (In Russ.)]
 7. Иванов Д.О., Мавропуло Т.К. Нарушения функций надпочечников // Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 946–962. [Ivanov DO, Mavropulo TK. Adrenal dysfunction. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 946-962. (In Russ.)]
 8. Иванов Д.О., Новикова В.П. Врожденная мальабсорбция глюкозы и галактозы // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 920–924. [Ivanov DO, Novikova VP. Congenital malabsorption of glucose and galactose. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 920-924. (In Russ.)]
 9. Иванов Д.О., Новикова В.П., Петренко Ю.В. Мальабсорбция лактозы // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 911–919. [Ivanov DO, Novikova VP, Petrenko YuV. Lactose malabsorption. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 911-919. (In Russ.)]
 10. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 2. – С. 42–50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):42-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201460242-50>.
 11. Новикова В.П., Воронцова Л.В. Болезнь цитоплазматических включений микроворсинок // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 940–945. [Novikova VP, Vorontsova LV. Disease of cytoplasmic inclusions of microvilli. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 940-945. (In Russ.)]
 12. Новикова В.П., Воронцова Л.В., Тихомирова К.К. Врожденная недостаточность сахаразы-изомальтазы у новорожденных // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 925–928. [Novikova VP, Vorontsova LV, Tikhomirova KK. Congenital insufficiency of sucrose-isomaltase in newborns. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 925-928. (In Russ.)]
 13. Новикова В.П., Воронцова Л.В., Тихомирова К.К. Врожденная хлоридная диарея // Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. В 2-х т. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – С. 929–931. [Novikova VP, Vorontsova LV, Tikhomirova KK. Congenital chloride diarrhea. In: Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 929-931. (In Russ.)]
 14. Шабалов Н.П. Детские болезни. 8-е изд. В 2 т. Т. 1. – СПб.: Питер, 2017. – С. 684–685. [Shabalov NP. *Detskie bolezni*. 8th ed. Vol. 1. Saint Petersburg: Piter; 2017. P. 684–685. (In Russ.)]
 15. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., и др. Основы перинатологии: учебник для студентов медицинских вузов. 3-е изд. – М., 2004. – 633 с. [Shabalov NP, Tsvelev YuV, Kira EF, et al. *Osnovy perinatologii: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov*. 3rd ed. Moscow; 2004. 633 p. (In Russ.)]

16. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* 2011;43(3):246-252. <https://doi.org/10.1038/ng.764>.
17. Arshad N, Visweswariah SS. The multiple and enigmatic roles of guanylyl cyclase C in intestinal homeostasis. *FEBS Lett.* 2012;586(18):2835-2840. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.07.028>.
18. Booth IW, Stange G, Murer H, et al. Defective jejunal brush-border Na⁺/H⁺ exchange: a cause of congenital secretory diarrhoea. *Lancet.* 1985;1(8437):1066-1069. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92369-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92369-4).
19. Camilleri M, Carlson P, Acosta A, et al. RNA sequencing shows transcriptomic changes in rectosigmoid mucosa in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: a pilot case-control study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306(12): G1089-G1098. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00068.2014>.
20. Cha B, Kim JH, Hut H, et al. cGMP inhibition of Na⁺/H⁺ antiporter 3 (NHE3) requires PDZ domain adapter NHERF2, a broad specificity protein kinase G-anchoring protein. *J Biol Chem.* 2005;280(17): 16642-16650. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500505200>.
21. Chen T, Kocinsky HS, Cha B, et al. Cyclic GMP Kinase II (cGKII) inhibits NHE3 by altering its trafficking and phosphorylating NHE3 at three required sites: identification of a multifunctional phosphorylation site. *J Biol Chem.* 2015;290(4):1952-1965. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.590174>.
22. Coates AJ, Crofton PM, Marshall T. Evaluation of salt supplementation in CF infants. *J Cyst Fibros.* 2009;8(6):382-385. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.08.006>.
23. Dimitrov G, Bamberger S, Navard C, et al. Congenital Sodium Diarrhea by mutation of the SLC9A3 gene. *Eur J Med Genet.* 2019;62(10):103712. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103712>.
24. Faller N, Gautschi I, Schild L. Functional analysis of a missense mutation in the serine protease inhibitor SPINT2 associated with congenital sodium diarrhea. *PLoS One.* 2014;9(4):94267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094267>.
25. Fell JM, Miller MP, Finkel Y, et al. Congenital sodium diarrhea with a partial defect in jejunal brush border membrane sodium transport, normal rectal transport, and resolving diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;15(2):112-116. <https://doi.org/10.1097/00005176-199208000-00002>.
26. Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI, et al. Familial diarrhea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1586-95. doi: 10.1056/NEJMoa1110132.
27. Fiskerstrand T. Diagnostic success with pitfalls [Editorial]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2015 Nov 03; 135(20):1812. doi: 10.4045/tidsskr.15.1062.
28. Friis S, Sales KU, Schafer JM, et al. The protease inhibitor HAI-2, but not HAI-1, regulates matriptase activation and shedding through prostasin. *J Biol Chem.* 2014;289(32):22319-22332. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.574400>.
29. Ghishan FK, Kiela PR. Small intestinal ion transport. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(2):130-134. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32834e7bc3>.
30. Heinz-Erian P, Akdar Z, Haerter B, et al. Decreased urinary sodium-to-urinary creatinine ratio identifies sodium depletion in pediatric acute gastroenteritis. *Klin Padiatr.* 2016;228(1):24-28. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559689>.
31. Heinz-Erian P, Muller T, Krabichler B, et al. Mutations in SPINT2 cause a syndromic form of congenital sodium diarrhea. *Am J Hum Genet.* 2009;84(2):188-196. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.01.004>.
32. Holmberg C, Perheentupa J. Congenital Na⁺ diarrhea: a new type of secretory diarrhea. *J Pediatr.* 1985;106(1):56-61. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80465-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80465-0).
33. Janecke AR, Heinz-Erian P, Müller T. Congenital sodium diarrhea: a form of intractable diarrhea, with a link to inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(2):170-176. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001139>.
34. Janecke AR, Heinz-Erian P, Yin J, et al. Reduced sodium-proton exchanger NHE3 activity causes congenital sodium diarrhea. *Hum Mol Genet.* 2015;24(23): 6614-6622. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv367>.
35. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, et al. Advances in evaluation of chronic diarrhea in infants. *Gastroenterology.* 2018;154(8):2045-2059.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.067>.
36. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491(7422): 119-124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>.
37. Kiela PR, Laubitz D, Larmonier CB, et al. Changes in mucosal homeostasis predispose NHE3 knockout mice to increased susceptibility to DSS-induced epithelial injury. *Gastroenterology.* 2009;137(3):965-975. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.043>.
38. Larmonier CB, Laubitz D, Hill FM, et al. Reduced colonic microbial diversity is associated with colitis in NHE3-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;305(10):667-677. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00189.2013>.
39. Laubitz D, Larmonier CB, Bai A, et al. Colonic gene expression profile in NHE3-deficient mice: evidence for spontaneous distal colitis. *Am J Physiol Gastro-*

- intest Liver Physiol.* 2008;295(1):63-77. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90207.2008>.
40. Müller T, Rasool I, Heinz-Erian P, et al. Congenital secretory diarrhea caused by activating germline mutations in GUCY2C. *Gut.* 2016;65(8):1306-1313. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309441>.
 41. Muller T, Wijmenga C, Phillips AD, et al. Congenital sodium diarrhea is an autosomal recessive disorder of sodium/proton exchange but unrelated to known candidate genes. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1506-1513. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.20514>.
 42. Online Mendelian Inheritance in Man database. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
 43. Rajendran VM, Kumar NS, Tse CM, et al. Na-H exchanger isoform-2 (NHE2) mediates butyrate-dependent Na⁺ absorption in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis. *J Biol Chem.* 2015; 290(42):25487-25496. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.654277>.
 44. Salomon J, Goulet O, Canioni D, et al. Genetic characterization of congenital tufting enteropathy: epcam associated phenotype and involvement of SPINT2 in the syndromic form. *Hum Genet.* 2013;133(3):299-310. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1380-6>.
 45. Sivagnanam M, Janecke AR, Müller T, et al. Case of syndromic tufting enteropathy harbors SPINT2 mutation seen in congenital sodium diarrhea. *Clin Dysmorphol.* 2010;19(1):48. <https://doi.org/10.1097/MCD.0b013e328331de38>.
 46. Sivagnanam M, Mueller JL, Lee H, et al. Identification of EpCAM as the gene for congenital tufting enteropathy. *Gastroenterology.* 2008;135(2):429-437. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.036>.
 47. Szabo R, Uzzun Sales K, Kosa P, et al. Reduced prostasin (CAP1/PRSS8) activity eliminates HAI-1 and HAI-2 deficiency-associated developmental defects by preventing matriptase activation. *PLoS Genet.* 2012;8(8):1002937. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002937>.
 48. Wiegerinck CL, Janecke AR, Schneeberger K, et al. Loss of syntaxin 3 causes variant microvillus inclusion disease. *Gastroenterology.* 2014;147(1):65-68. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.002>.
 49. Yeruva S, Farkas K, Hubricht J, et al. Preserved Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger isoform 3 expression and localization, but decreased NHE3 function indicate regulatory sodium transport defect in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(7):1149-1161. <https://doi.org/10.1002/ibd.21183>.

◆ Информация об авторах

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

Валерия Павловна Новикова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

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

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

© Н.А. Ефремова¹, Л.Г. Горячева^{1,2}, И.А. Карабак¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Карабак И.А. Современные методы диагностики фиброза печени у детей // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 43–54. <https://doi.org/10.17816/PED11443-54>

Поступила: 12.06.2020

Одобрена: 15.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Данный обзор посвящен современным методам диагностики фиброза печени у детей. В статье представлены различные виды пункционной биопсии печени. Использование иммуногистохимического метода при морфологическом анализе биоптатов позволяет расширить представление о механизмах патогенеза хронических заболеваний печени, роли сопутствующего инфекционного агента в прогрессировании заболевания и его исходов. В статье отражены инструментальные методики визуализации фиброза с оценкой их диагностической значимости. Скрининговым методом среди инструментальных исследований служит ультразвуковое исследование. Компьютерная и магнитно-резонансная томографии являются необходимыми методами визуализации при подозрении на фиброз, однако не позволяют верифицировать его стадию. Представлены преимущества и недостатки различных видов эластографии. Перспективные направления диагностики фиброза связаны со сцинтиграфией, акустическим структурным количественным анализом. Особое внимание в обзоре уделено сывороточным маркерам для оценки стадии фиброза печени у детей, представлены данные о роли отдельных маркеров фиброза, таких как гиалуроновая кислота, коллаген IV типа, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, а также индексов APRI, FIB-4, FibroTest у детей. Требуется дальнейшее изучение патогенетических аспектов фиброгенеза, поиск новых неинвазивных методик по дифференцировке промежуточных стадий фиброза печени и разработка его прогностических критериев.

Ключевые слова: фиброз печени; дети; эластография; неинвазивные маркеры фиброза; диагностическое значение маркеров фиброза.

MODERN METHODS FOR DIAGNOSTICS OF LIVER FIBROSIS IN CHILDREN

© N.A. Efremova¹, L.G. Goryacheva^{1,2}, I.A. Karabak¹

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

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Efremova NA, Goryacheva LG, Karabak IA. Modern methods for diagnostics of liver fibrosis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):43-54. <https://doi.org/10.17816/PED11443-54>

Received: 12.06.2020

Revised: 15.07.2020

Accepted: 26.08.2020

This review is dedicated to nowadays methods of liver fibrosis diagnostic in children. The article presents various types of puncture biopsy of the liver. Implementation of the immunohistochemical method in the morphological analysis of biopsy samples allows us to expand our understanding of the pathogenesis of chronic liver diseases, the role of the concomitant infectious agent in the progression of the disease and its outcomes. Instrumental methods for visualizing fibrosis with an assessment of their diagnostic significance are observed in the article. Ultrasound is a screening method among instrumental examination. Computed and magnetic resonance imaging are obligate imaging methods for suspected fibrosis, but they do not allow to verify its stage. The advantages and disadvantages of various types of elastography are presented. Promising directions of fibrosis diagnostics are associated with scintigraphy, acoustic structural quantitative analysis. Special attention is paid to serum markers for assessing the stage of liver fibrosis in children; data about the role of several fibrosis markers, such as hyaluronic acid, type IV collagen, transforming growth factor $\beta 1$, as well as APRI, FIB-4, FibroTest indices in children are presented. Further study of the pathogenetic aspects of fibrogenesis, exploration of new non-invasive techniques for differentiation the intermediate stages of liver fibrosis, and the development of its prognostic criteria are required.

Keywords: liver fibrosis; children; elastography; non-invasive markers of fibrosis; diagnostic value of markers of fibrosis.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброз печени (ФП) — это динамический процесс, возникающий в результате повреждения печеночной ткани и сопровождающийся мобилизацией клеток воспаления, продуцирующих медиаторы межклеточного взаимодействия, которые вызывают прямую и косвенную активацию звездчатых клеток и их трансформацию в миофибробласты — главные продуценты фиброзной ткани [20]. Хронические заболевания печени (ХЗП) у детей по-прежнему остаются крайне актуальной проблемой, что обусловлено их широким распространением, часто тяжелым течением, склонностью к прогрессированию и неблагоприятным исходам. Благодаря высоким компенсаторным возможностям детского организма течение хронических заболеваний печени длительно является малосимптомным, и нередко ФП диагностируется на выраженных стадиях. Цирроз, являясь терминальной стадией фиброза, занимает 9-е место среди всех причин смерти в мире и 6-е место среди лиц трудоспособного возраста — от 14 до 30 случаев на 100 000 населения [6]. В качестве триггеров формирования ФП выступают вирусные гепатиты В, С, Д, аутоиммунные и метаболические заболевания печени. У детей первого года жизни наиболее частой причиной выраженного ФП является билиарная атрезия, пороки развития желчных путей. Вместе с тем темпы прогрессирования ФП различны, лидирующее место в скорости формирования цирроза печени у детей занимают аутоиммунный гепатит и болезнь Вильсона (50 и 57,9 % соответственно) [19]. Формирование ФП у детей при вирусных гепатитах происходит значительно медленней, однако поддержание активного воспалительного процесса в ткани печени, коинфекция несомненно являются факторами ускорения темпов развития ФП. Проведенные исследования позволяют считать, что одной из причин формирования ФП у детей является герпетическая инфекция, которая протекает в виде моно- или микст-инфекции с другими инфекционными агентами [2]. В ряде работ установлена связь различных аллелей полиморфных маркеров генов цитокинов с риском инфицирования хронического гепатита С (ХГС), с темпом прогрессирования ФП и ответом на противовирусную терапию. Авторы данных исследований указывают на возможность использования генетических маркеров в качестве предикторов течения и прогноза заболевания [3].

ПАТОГЕНЕЗ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Независимо от повреждающего фактора, ФП представляет собой каскад универсальных реакций, включающий активацию звездчатых клеток

с изменением их фенотипа, эндотелиальную дисфункцию, нарушение баланса синтеза и утилизации компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Доказана роль различных цитокинов и факторов роста в качестве регуляторных субстанций функциональной активности фибробластов, их пролиферации и продукции компонентов ЭЦМ, а также перекрестных взаимодействий между паренхиматозными, воспалительными клетками и миофибробластами в условиях повреждения. К провоспалительным цитокинам относятся: интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ФНО- α) и факторы роста (тромбоцитарный фактор роста PDGF, факторы роста соединительной ткани и фибробластов, трансформирующий фактор роста TGF- β 1), а также биологически активные вещества (эндотелин-1, ангиотензин-2, оксид азота, лептин) [7]. TGF- β 1 и PDGF играют ведущую роль в активации звездчатых клеток [10]. Активированные звездчатые клетки трансформируются в миофибробласты и начинают вырабатывать компоненты ЭЦМ, а также ряд хемокинов, усиливающих миграцию мононуклеаров и хемокинов в зону повреждения. В качестве противofиброзных факторов выступают ИЛ-10, ИФН- α , ИФН- γ , фактор роста гепатоцитов. При остром поражении печени фибролиз реализуется посредством удаления избытка продуктов ЭЦМ матриксными металлопротеиназами (ММР). При хроническом повреждении печеночной ткани происходит замедление процессов разрушения компонентов ЭЦМ вследствие подавления продукции ММР и уменьшения их активности за счет активации синтеза тканевых ингибиторов (TIMP). В результате фиброгенеза в печени происходит избыточное отложение коллагена I, III, IV типов, ламинина, протеогликанов и других компонентов ЭЦМ в пространстве Диссе с дальнейшим нарушением архитектоники, формированием порто-кавальных шунтов, портальной гипертензии и выраженного фиброза печени.

Понимание особенностей иммунопатогенеза фиброза печени и их дальнейшее изучение являются ключевой задачей в развитии новых вех антифибротической терапии. Ранняя диагностика стадии фиброза позволяет своевременно назначить противовирусную терапию, направленную на уменьшение темпов его прогрессирования и предотвращение развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы печени. Определение стадии фиброза и индекса гистологической активности для клинициста является основополагающим этапом диагностики заболеваний печени, прогноза патологического процесса и подходов к терапии.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ. БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Наиболее точным методом диагностики фиброза печени остается пункционная биопсия печени (ПБП) с гистологическим исследованием материала. Согласно литературным источникам нет однозначных требований к объему биоптата в виду патоморфологических особенностей при различных ХЗП. Стандартным объемом биоптата является образец длиной 25 мм, содержащий более 5 портальных трактов. Однако, по мнению ряда авторов, основанных на данных компьютерно-генерируемого моделирования, ошибка оценки образца в этих случаях может достигать 25 % [5]. Повышение информативности ПБП путем одномоментного забора сразу 2–3 столбиков материала значительно повышает риск осложнений, который у детей в несколько раз выше, чем у взрослых и достигает 3,3–4 % [27, 45]. У пациентов с высоким риском кровотечения, при фульминантом гепатите, массивном асците, преимущество отдается трансвенозной биопсии. Данная техника позволяет получить до 10 образцов ткани печени из разных участков, однако требует наличия ангиографического оборудования и сопряжено с сердечно-сосудистыми осложнениями. В педиатрической практике трансвенозный доступ применяют редко из-за малого диаметра сосудов [23]. В диагностических случаях показано проведение лапароскопической биопсии, которая дает возможность не только получить биоптат необходимых размеров, но и произвести ревизию органов брюшной полости. Краевая резекция гепатобиоптата под лапароскопическим контролем снижает риск развития осложнений, обусловленных наличием коагулопатий [32]. Таким образом, выбор оптимального метода ПБП является одним из важных вопросов диагностики и лечения ХЗП у детей. Вместе с тем достаточный объем исследуемого материала позволяет использовать дополнительные методы исследования: иммуногистохимический, вирусологический, электронно-микроскопический и морфометрический. Гистологическое исследование гепатопунктата включает анализ серии срезов методом световой микроскопии [13]. С целью определения различных типов соединительной ткани в биоптате и, соответственно, выраженности фиброза печени используют специальные методы окрашивания. Так, для визуализации коллагеновых волокон применяют окрашивание пикрофуксином по методу Ван Гизона, а также трихромовым способом по Маллори, эластические волокна — фуксилином по Харту или орсеином по Унне–Тенцеру; ретикулярные (аргиروفильные) волокна — путем импрегнации серебром по Футу [9, 17].

Интерпретация степени гистологической активности и стадии фиброза проводится на основании специально разработанных полуколичественных шкал — Knodell, Ishak, METAVIR, Desmet [12]. В настоящее время широко используется иммуногистохимический метод окрашивания, основанный на выявлении в ткани печени антигена с помощью меченных антител. Визуализировать клетки Купфера методом иммуногистохимии (ИГХ) возможно по экспрессии рецептора CD68, миофибробласты и гладкомышечные клетки — методом меченных полимеров с моноклональными антителами к α -гладкомышечному актину (SMA). В работах В.Е. Карева и К.Л. Райхельсон выявлены различия по интенсивности и локализации экспрессии TGF- β 1 клетками CD68⁺ при гепатитах различной этиологии [14, 15].

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД

ИГХ-метод позволяет оценивать гистологические изменения в значительной степени более объективно, чем рутинное гистологическое исследование, особенно при применении иммуногистоморфометрических методик (рис. 1). Использование специализированных морфометрических программ позволяет осуществлять объективный подсчет различных клеточных популяций, вовлеченных в патологический процесс в печени. Полученные результаты имеют большую ценность в исследовании патогенеза ХЗП любой этиологии [14].

Помимо более достоверной визуализации, ИГХ-метод дает возможность оценки также и функционального состояния различных клеточных популяций, что может иметь большое значение при изучении сложных межклеточных взаимоотношений при ХЗП. Так, на рис. 2 продемонстрирована различная морфология звездчатых клеток печени при разной гистологической активности ХГС. Очевидно, что происходит не только увеличение абсолютного содержания указанных клеток в паренхиме печени, но и изменение морфологии в виде увеличения площади клеток, что, несомненно, отражает изменение их функционального состояния.

Несмотря на явные преимущества морфологического исследования, следует помнить о неоднородности патологического процесса в печени. Исследования аутопсийного материала показали, что при выполнении слепой ПБП цирроз печени не был выявлен в 10–30 % случаев, а в исследовании, проведенном на основании лапароскопической биопсии, установлено, что в 14,5 % случаев цирроз печени имел место только в одной доле [5]. Кроме того, следует помнить, что морфологический анализ дает статичные сведения, не позволяя судить

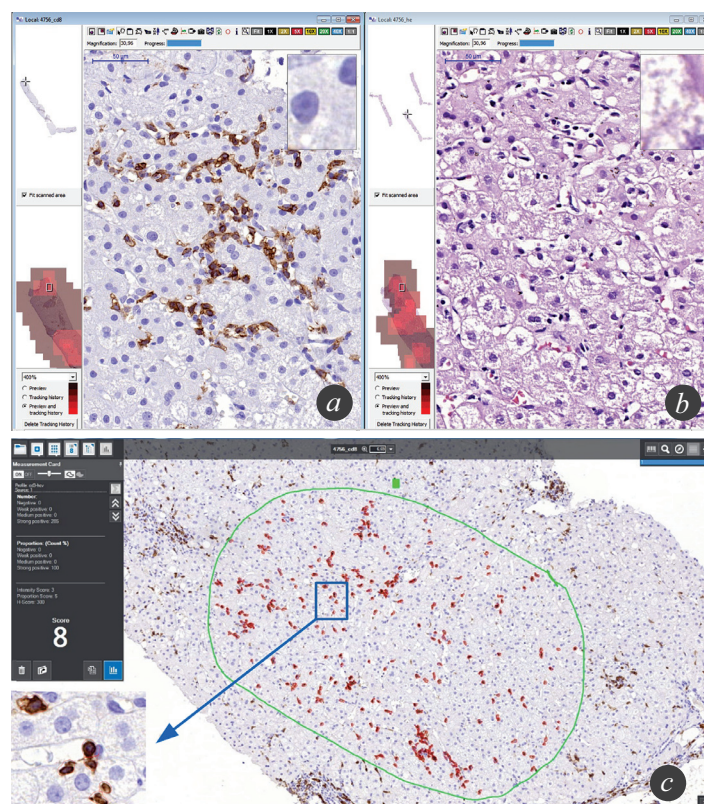


Рис. 1. Иллюстрация использования гистологического, иммуногистохимического и морфометрического методов в изучении фиброза печени: *a* – биоптат печени с внутридольковой инфильтрацией лимфоцитами, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$; *b* – серийный срез того же участка биоптата печени с экспрессией рецептора CD8 на Т-лимфоцитах, иммуногистохимическое исследование, DAB (коричневое окрашивание), ув. $\times 400$; *c* – морфометрическая программа Quant Center, с помощью которой осуществляется подсчет CD8-позитивных лимфоцитов (очерчены красной линией, на вставке, ув. $\times 1000$) в выбранной зоне интереса (очерчена зеленой линией)

Fig. 1. An illustration of application of histological, immunohistochemical and morphometric methods in the study of liver fibrosis: *a* – Liver biopsy specimen with intralobular lymphocyte infiltration, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; *b* – Serial section of the same biopsy specimen with expression of the CD8-receptor on T-lymphocytes, IHC, DAB (brown staining), $\times 400$; *c* – Quant Center morphometric program, which calculates CD8-positive lymphocytes (outlined by the red line, on the inset, $\times 1000$) in the selected area of interest (outlined by the green line)

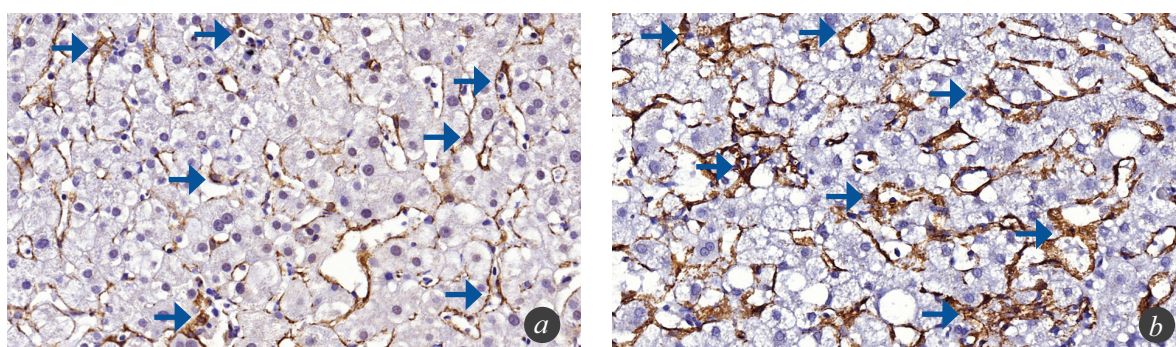


Рис. 2. Изменение морфологии SMA-alfa позитивных звездчатых клеток в ткани печени в зависимости от гистологической активности хронического гепатита: *a* – слабо выраженная активация SMA-alfa позитивных звездчатых клеток (стрелки), низкая гистологическая активность хронического гепатита; *b* – выраженная активация SMA-alfa позитивных звездчатых клеток (стрелки), высокая гистологическая активность хронического гепатита. Иммуногистохимическое исследование, DAB (коричневое окрашивание), ув. $\times 400$

Fig. 2. Modulation of SMA-alfa positive stellate cells' morphology in liver tissue depending on histological activity of chronic hepatitis: *a* – mild activation of SMA-alfa positive stellate cells (arrows), low histological activity of chronic hepatitis; *b* – pronounced activation of SMA-alfa positive stellate cells (arrows), high histological activity of chronic hepatitis. IHC, DAB (brown staining), $\times 400$

о прогнозе заболевания, в связи с чем в педиатрической практике к ПБП прибегают все реже, лишь в диагностических случаях, и как правило, для первичной диагностики, отдавая предпочтение методам неинвазивной диагностики.

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Использование ультразвукового исследования (УЗИ) с целью визуализации структуры при ХЗП (фиброза/цирроза печени) применяется в качестве скрининга весьма широко в виду отсутствия противопоказаний и широкой доступности. Однако этот метод обладает невысокой специфичностью в связи со сходной ультразвуковой картиной ранних стадий многих нозологий. В диагностике ФП УЗИ позволяет обнаруживать косвенные признаки выраженного фиброза, а также отслеживать прогресс заболевания. Хотя начальные стадии ФП могут сопровождаться отсутствием изменений в ультразвуковой картине [4]. Современные ультразвуковые системы проводят оценку узловатости поверхности печени, ее эхоструктуры и края (по мере убывания их чувствительности и специфичности). Комбинация этих трех показателей позволяет диагностировать ЦП с чувствительностью и специфичностью 86 и 95 % соответственно [30]. В качестве дополнительных параметров используют характеристику сосудистого рисунка (обеднение сосудистого рисунка, размеры печеночных вен, воротной и селезеночной вены), наличие спленомегалии, как косвенных признаков портальной гипертензии. Однако, согласно данным P.R. Gibson и соавт. [31], диаметр воротной вены не всегда может служить критерием портальной гипертензии.

Более надежным методом в оценке портальной гипертензии является **доплерография**. Вместе с тем дифференцировать стадию фиброза по результатам доплерографии достаточно сложно. **УЗИ, усиленное контрастированием (CEUS)**, позволяет с высокой эффективностью диагностировать новообразования печени как у взрослых, так и у детей [42]. Но данный метод может быть применим и в оценке ФП. Так, на основании показателя HVAT (время достижения контрастом печеночных вен) ≥ 17 с, цирроз печени диагностируется с чувствительностью 100 % и специфичностью 93 % [37]. Вместе с тем CEUS не обладает достаточной специфичностью для верификации стадий ФП [40].

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) более дорогостоящие и технически более сложные методы исследования, особенно у детей младшего возраста. Проведение этих исследований у данной категории

пациентов возможно только под наркозом, что, несомненно, увеличивает потенциальные риски, вызванные контрастными препаратами и лучевой нагрузкой, особенно при проведении повторных диагностических процедур.

Гепатосцинтиграфия с технецием (^{99m}Tc) — метод исследования, позволяющий определить плотнотельно-выделительную функцию гепатоцитов, форму органа, проходимость желчных путей, в том числе генез холестаза [25]. В исследованиях показано, что гепатосцинтиграфия является высокоинформативным методом оценки функционального состояния печени у пациентов с циррозом, а также позволяет оценить регрессию портальной гипертензии в посттрансплантационном периоде. Однако следует отметить, что изменения на сцинтиграфии печени не являются строго специфичными, что не позволяет использовать данный метод для диагностики стадий ФП.

Эластография — широко распространенный метод оценки плотности печени, отображающий упругие свойства тканей. Существует несколько видов эластографии. **Компрессионная (статическая) эластография (Real-Time Elastography — RTE)** — метод качественной оценки упругих свойств тканей путем сравнения изображений до и после сжатия тканей [44]. Недостатками метода являются: невозможность получить количественную оценку, снижение чувствительности метода с глубиной, зависимость результата от силы и направления сжатия, болевые ощущения исследуемого.

Эластография сдвиговой волны (Shear Wave Elastography — SWE) включает следующие методы: транзистентная эластография (TE), точечная эластография сдвиговой волной (pSWE/ARFI), двумерная эластография сдвиговой волной (2D-SWE).

Транзистентная эластография (Transient Elastography — TE), или фиброэластометрия, основана на измерении скорости механической вибрационной низкочастотной волны 50 Гц, распространяющейся в ткани печени. Результаты выражаются в килопаскалях (кПа) от 2,5 до 75 кПа и позволяют дифференцировать стадии фиброза печени от F0 до F4. Однако TE имеет ряд ограничений: узость межреберных промежутков, асцит, высокий индекс массы тела (ожирение), активный гепатит, холестаз, которые могут исказить результаты исследования [8]. В ряде работ установлена высокая ценность метода по сравнению с ПБП при различных нозологических формах поражения печени у детей [35, 43].

Подобно TE, при использовании **точечной эластографии сдвиговой волной (Acoustic Radiation Force Imaging — ARFI/pSWE)** измеряется

скорость прохождения волны через ткань, только волна создается не механически, а акустически, что позволяет проводить исследование в двухмерном пространстве с измерением глубины необходимой области. Работы по применению этого метода у детей с ХЗП показали его большую диагностическую ценность в оценке выраженного ФП по сравнению с ТЕ. Также ARFI имеет значительно меньше ограничений в сравнении с транзитной эластографией. Влияние некровоспалительной активности на результат в настоящее время обсуждается. В исследованиях доказана высокая диагностическая точность ARFI, сравнимая с ТЕ при циррозе [24, 39].

Двумерная эластография сдвиговой волной (Shear Wave Elastography — 2D-SWE) отличается от предыдущих методик возможностью картировать место оценки в соответствии с ультразвуковым изображением печени. На основе полученных результатов может быть сформирована цветовая карта, которая накладывается на обычную серошкальную информацию (В-режим). Согласно проведенному метаанализу, включившему 550 детей и подростков (12 исследований), была показана эффективность 2D-SWE в определении стадии выраженного ФП с чувствительностью 81 % и специфичностью 91 % [28].

С целью определения плотности печени в педиатрической практике используется **магнитно-резонансная эластография**, принцип, которой заключается в наложении параметров прохождения ультразвуковой волны через ткань печени на МР-томограмме. Этот метод отличают высокая стоимость, длительное время исследования, необходимость использования наркоза у детей младшего возраста [26]. Несмотря на высокую диагностическую значимость метода, пороговые значения для классификации фиброза печени четко не определены и требуют дополнительных исследований.

Из современных методов количественной оценки фиброза печени выделяют **акустический структурный количественный анализ (Acoustic Structure Quantification — ASQ)**, основанный на оценке однородности ткани печени в В-режиме ультразвукового исследования. В результате ASQ проводится цветовое кодирование, построение гистограммы и количественный анализ стадии ФП на основании индекса плотности в условных единицах. Данный метод отличает возможность определения не только стадии ФП, но и объема функционирующей паренхимы печени и выраженности фиброза. Сравнительный анализ полученных данных показал хорошую диагностическую ценность метода у детей при выявлении минимальной и умеренной стадии фиброза (F1-2) и высокую — при выраженных стадиях (F3-4).

Сывороточные (биохимические) маркеры фиброза печени. Альтернативой ПБП и инструментальным методикам служат неинвазивные методы оценки фиброза печени, основанные на анализе биохимических показателей, их совокупности, а также в комбинации с инструментальными данными. Условно сывороточные маркеры можно разделить на прямые, отражающие состояние ЭЦМ, его образование и деградацию, и косвенные, отражающие воспалительные изменения в печени. К прямым маркерам относят: гиалуриновую кислоту (ГК), проколлаген III, коллагены III, IV, VI видов, MMP, TIMP, а также цитокины и факторы роста. К косвенным маркерам относят: количество тромбоцитов, концентрацию аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, маркеров холестаза (γ -глутамилтрансфераза — ГГТ, щелочная фосфатаза — ЩФ), альбумина, γ -глобулинов, холестерина (ХС), показатели коагулограммы (протромбиновое время (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ)), мочевины, креатинина, а также белков острой фазы воспаления (апо-липопротеина А1 (Апо-А1), альфа-1-антитрипсина, альфа-2-макроглобулина (А2-МГ), гаптоглобина, С-реактивного белка) и др.

Исследования, посвященные изучению процессов фиброгенеза у детей, весьма ограничены и касаются в основном гепатитов инфекционной природы. Показана прогностическая ценность ГК со специфичностью 100 % и низкой чувствительностью (46,4 %) для диагностики цирроза печени у детей с ХЗП преимущественно вирусной этиологии [21]. Выявлена достоверная связь концентрации ГК и коллагена IV типа с активностью воспаления и выраженностью ФП у детей с различными ХЗП [16]. Данные о связи ГК со стадией ФП и гистологической активностью также получены у пациентов с неонатальным гепатитом, в то время как уровни коллагена IV типа, ламинина и проколлагена III типа не имели существенных различий [38]. Согласно анализу литературных источников, имеются достаточно противоречивые данные о диагностической роли MMP-2, MMP-9, TIMP-1 у детей, что требует дальнейшего исследования [33, 36]. На основании белков острой фазы воспаления (СРБ, Апо-А1, А2-МГ) возможно прогнозирование риска неблагоприятного течения неонатальных гепатитов с исходом в ФП [1].

В многочисленных исследованиях показана роль TGF- β 1 при различных нозологических формах ХЗП у детей, в том числе при онкологических заболеваниях, в посттрансплантационном периоде, что подтверждает его важную диагностическую и прогностическую ценность. Кроме того, имеются данные об изменении его концентрации у пациен-

тов с активной цитомегаловирусной инфекцией после трансплантации печени. Вместе с тем данные о связи TGF- β 1 со стадией фиброза при заболеваниях печени у детей достаточно противоречивы. Концентрация данного цитокина в сыворотке крови у детей с ХГВ, билиарной атрезией и циррозом печени не коррелировала со стадией фиброза [34]. Напротив, в другом исследовании описано наличие связи уровня TGF- β 1 с выраженностью ФП у детей в группе с «промежуточными» стадиями фиброза, тогда как при минимальном и выраженном фиброзе концентрация данного цитокина была ниже [46].

Дальнейшее изучение роли TGF- β 1 и других прямых маркеров фиброза при различных заболе-

ваниях печени у детей позволит получить более четкие представления об их диагностической значимости.

Индексы фиброза

На основании совокупности маркеров разработано большое число сывороточных панелей/индексов для определения ФП. Самые известные индексы, основанные на комбинации не прямых маркеров, — AAR, APRI, Fib-4, Forns, Fibroindex, GUCI, HALT-C%, MDA, PGA, FibroTest и FibroMax; прямых — MP3, ELF test, и совокупности прямых и не прямых маркеров — Hepascore, SHASTA, FIBROSpect II, Fibrometer (см. таблицу).

Индексы фиброза печени
Liver fibrosis indices

Название / Title	Нозология / Nosology	Показатели / Indicators	Диагностический диапазон / Diagnostic range (METAVIR ¹ / Ishak ²)
Непрямые / Indirect			
AAR	ХЗП / CLD	АСТ, АЛТ / AST, ALT	F4 ¹
APRI	HCV+HIV	АСТ, тромбоциты / AST, platelets	F0-1 от F3-4 ¹ / F0-1 from F3-4 ¹
Fib-4	HCV, HCV+HIV	АЛТ, АСТ, тромбоциты, возраст / ALT, AST, platelets, age	F0-1 от F3-4 ¹ / F0-1 from F3-4 ¹
Forns	HCV	Тромбоциты, ГГТ, ХС, возраст / Platelets, GGT, HS, age	F0-3 от F4-6 ² / F0-3 from F4-6 ²
Fibroindex	HCV	АСТ, тромбоциты, γ -глобулин / AST, platelets, γ -globulin	F0-1 от F2-4 ¹ / F0-1 from F2-4 ¹
GUCI	HCV	Тромбоциты, АСТ, МНО / Platelets, AST, INR	F4 ¹
HALT-C%	HCV	Тромбоциты, АЛТ, АСТ, МНО / Platelets, ALT, AST, INR	F4 ¹ в % / F4 ¹ in %
MDA	HCV	Тромбоциты, АЛТ, АСТ, ЩФ, альбумин / Platelets, ALT, AST, ALP, albumin	F4 ¹
PGA	АГ / ALD	МНО, ГГТ, апо-А1 / INR, GGT, apo-A1	F0-1 от F2-3 от F4 ¹ / F0-1 from F2-3 from F4 ¹
FibroTest	HCV, HCV+HIV	A2-МГ, ГБ, апо-А1, ГГТ, Bil, возраст, пол / A2-MG, HB, apo-A1, GGT, Bil, age, sex	F0-4 ^{1,2} и промежуточные стадии / F0-4 ^{1,2} , and intermediate stages
FibroMax	ХЗП / CLD	АЛТ, АСТ, Bil, ГГТ, Gl, ХС, ТГ, A2-МГ, апо-А1, ГБ / ALT, AST, Bil, GGT, Gl, HS, TG, A2-MG, apo-A1, HB	F0-4 ^{1,2} и промежуточные стадии / F0-4 ^{1,2} and intermediate stages
Прямые / Direct			
MP3	HCV	pro-K III, MMP-1 / pro-K III, MMP-1	F2, F3, F4 ¹
ELF	ХЗП / CLD	ГК, pro-K III I, TIMP-1 / HA, pro-K III, TIMP-1	F0-1 от F3-4 ¹ / F0-1 from F3-4 ¹
Комбинированные / Combined			
Hepascore	HCV	Bil, ГГТ, A2-МГ, ГК, возраст, пол / Bil, GGT, A2-MG, HA, age, sex	F2-4 от F3-4 ¹ / F2-4 from F3-4 ¹
SHASTA	HCV+HIV	АСТ, альбумин, ГК / AST, albumin, HA	F0-1 от F3-4 ¹ / F0-1 from F3-4 ¹
FibroSpect II	HCV	A2-МГ, ГК, TIMP-1 / A2-MG, HA, TIMP-1	F0-1 от F2-4 ¹ / F0-1 from F2-4 ¹
Fibrometer	ХЗП / CLD	Тромбоциты, АЛТ, АСТ, ГК, A2-МГ, ПТИ, мочевины, ферритин, Gl / Platelets, ALT, AST, HA, A2-MG, PI, urea, ferritin, Gl	F0-1, F1-2 от F3-4 ¹ / F0-1, F1-2 from F3-4 ¹

Примечание. ХЗП — хроническое заболевание печени; ЩФ — щелочная фосфатаза; АГ — алкогольный гепатит; ГГТ — γ -глутамилтрансфераза; МНО — протромбиновое время; апо-А1 — апо-липопротеин А1; А2-МГ — альфа-2-макроглобулин; ГБ — гаптоглобин; Bil — билирубин; MMP-1 — матриксная металлопротеиназа 1; TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ-1; Gl — глюкоза; ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; pro-K III — проколлаген III; ПТИ — протромбиновый индекс.

Notes. CLD – chronic liver disease; ALP – alkaline phosphatase; ALD – alcoholic liver disease; GGT – gamma-glutamyltransferase; Apo-A1 – apo-lipoprotein A1; A2-MG – alpha-2-macroglobulin; INR – international normalized ratio; HB – haptoglobin; Bil – bilirubin; MMP-1 – matrix metalloproteinase-1; TIMP-1 – tissue inhibitor of metalloproteinases-1; Gl – glucose; HS – cholesterol; TG – triglycerides; pro-K III – pro-collagen III; PI – protrombin index.

Большинство из них созданы при обследовании взрослых пациентов с ХГС и способны отграничивать лишь минимальный фиброз от выраженного фиброза (более F3-4).

Из вышеперечисленных индексов лишь FibroTest и FibroMax (BioPredictive, Франция) позволяют с высокой точностью дифференцировать ФП в зависимости от стадии. Индекс FibroTest позволяет определить стадию ФП, а также степень некровоспалительной активности. Индекс FibroMax (FibroTest, ActiTest, SteatoTest, AshTest, Nashtest) включает дополнительные алгоритмы по оценке стеатоза, алкогольного и неалкогольного повреждений печени. Согласно проведенным исследованиям FibroTest является чувствительным и высокоспецифичным методом даже на ранних стадиях ФП, однако не может быть широко использован в рутинной практике в виду высокой стоимости.

Сравнительный анализ диагностической ценности сывороточных панелей у детей, как и отдельных маркеров, показал также противоречивые данные. Так, мексиканскими учеными при обследовании 68 детей с различными ХЗП выявлена высокая чувствительность и специфичность FibroTest (80 и 88 % соответственно) и APRI (88 и 100 % соответственно) лишь для дифференциации F0 от выраженного фиброза (F3-4) независимо от этиологии заболевания [29]. Напротив, в другом исследовании у 116 детей с ХЗП инфекционной и неинфекционной природы показана была корреляция между APRI, Fibrotest и стадией фиброза печени [35]. Исследование польскими учеными на небольшой выборке детей с ХГ стадии В и С фиброза печени и индекса гистологической активности показало, что FibroTest и ActiTest плохо коррелируют в сравнении с патоморфологической оценкой [41]. При оценке у 77 детей с неалкогольной жировой болезнью печени роли неинвазивных индексов фиброза AAR, APRI, PGA, Forns, FIB-4 и pediatric NAFLD fibrosis index (PNFI) выявлены статистически значимые различия между пациентами с F0-1 и F2-4 только для APRI и FIB-4 [47]. Для детей с ХГС описан индекс ТФА для количественной дифференциации стадии ФП, основанный на анализе числа тромбоцитов, концентрации альбумина и фактора некроза опухоли (ФНО α), диагностическая чувствительность которого составила 93,3 %, специфичность — 88 % [22]. Данный индекс позволяет исключить ФП (F0), диагностировать умеренный (F1-2 по METAVIR) и выраженный фиброз (F3-4).

Используемые инвазивные и неинвазивные методы позволяют определить стадию фиброза на момент исследования, но не дают достоверных сведений о вероятности его прогрессии, а для

увеличения диагностической ценности требуется использование нескольких неинвазивных методов, что, однако, не всегда повышает их диагностическую ценность.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Имеются немногочисленные работы по прогнозированию скорости развития фиброза печени, в том числе и у детей. В одном из исследований была показана связь скорости прогрессии фиброза печени с однонуклеотидными заменами в ряде генов ренин-ангиотензиновой системы, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Неблагоприятными для быстрого прогрессирования ФП у пациентов с ХГС являются генотипы 242ТТ гена *CYBA*, (-6)АА и 235МТ гена *AGT* [18]. На основании анамнестических, лабораторных (гемоглобин, глобулин, креатинин) и данных патоморфологического и иммуногистохимического исследования пункционного биоптата (стадия фиброза по METAVIR, абсолютное содержание CD8 лимфоцитов и актин гладкомышечных клеток (SMA) в ткани печени в 1 мм³) разработана модель прогнозирования скорости ФП у пациентов с ХГС [11]. Предложена модель оценки прогрессирования ФП у пациентов с ХГС. Так, согласно уравнению множественной регрессии, риск прогрессирования F0 к F1-2 возрастает при количестве тромбоцитов менее $282 \cdot 10^9/\text{л}$, ФНО α более 1,9 пг/мл и уровне альбумина менее 47,3 г/л. Переход F1-2 к F3-4 прогнозировался при значении тромбоцитов менее $200 \cdot 10^9/\text{л}$, ФНО α более 2,8 пг/мл и альбумина менее 44,1 г/л [22].

Таким образом, эталонным способом диагностики фиброза печени и стадии активности патологического процесса в печени по-прежнему является пункционная биопсия, несмотря на ряд ограничений и технических сложностей. Скрининговые методы инструментальной диагностики, такие как УЗИ, доплерография, не позволяют дифференцировать стадии ФП у детей. МРТ, КТ органов брюшной полости, скинтиграфия также нуждаются в отработке критериев визуализации ФП на промежуточных стадиях. ARFI- и 2D-SWE-эластография имеют преимущества по сравнению с ТЕ. Роль отдельных прямых маркеров и индексов ФП противоречива и требует дальнейшего изучения, в том числе для каждой нозологии отдельно. В связи с этим, наиболее перспективным направлением дальнейших исследований является поиск новых сывороточных маркеров фиброза и факторов, позволяющих верифицировать его промежуточные стадии и скорость прогрессирования у детей.

Конфликт интересов: Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Горячева Л.Г. и др. Прогностическое значение биохимических показателей при неонатальных гепатитах различной этиологии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 12. – С. 3–7. [Alekseyeva LA, Bessonova TV, Goryatcheva LG, et al. The prognostic value of biochemical indicators under neonatal hepatitis of different etiology. *Russian clinical laboratory diagnostics*. 2013;(12):3-7. (In Russ.)]
- Волынец Г.В., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л. Хронический герпес-вирусный гепатит у детей: клиника, диагностика, особенности лечения // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 4. – С. 24–29. [Volynets GV, Potapov AS, Pakhomovskaya NL. Chronic herpesvirus hepatitis: clinical presentation, diagnosis, and specific features of treatment. *Russian pediatric journal*. 2011;(4):24-29. (In Russ.)]
- Грешнякова В.А., Горячева Л.Г. Влияние полиморфизма IL28B на реализацию перинатального контакта и формирование хронического гепатита С у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. – Т. 96. – № 6. – С. 72–75. [Greshnyakova VA, Gorjacheva LG. Influence of IL28B polymorphism on perinatal contact and chronic hepatitis C formation in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2017;96(6):72-75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-72-75>.
- Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., и др. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 2. – С. 31–38. [Dvoryakovskaya GM, Ivleva SA, Dvoryakovskiy IV, et al. Possibilities of ultrasonic diagnostics in assessment of extent of fibrosis (stage) in children with chronic hepatitises. *Russian pediatric journal*. 2013;(2):31–38. (In Russ.)]
- Журавлева А.К., Огнева О.В. Современные возможности диагностики и количественного определения фиброза печени // Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины. – 2015. – № 2. – С. 55–60. [Zhuravlyova AK, Ogneva OV. Modern possibilities of diagnosis and quantification of liver fibrosis. *Vostochnoevropeiskii zhurnal vnutrennei i semeinoi meditsiny*. 2015;(2):55–60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15407/internalmed2015.02.055>.
- Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Смирнов И.Е. Современные неинвазивные методы диагностики фиброза печени у детей // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20. – № 5. – С. 300–306. [Ivleva SA, Dvoryakovskiy IV, Smirnov IE. Modern non-invasive methods of diagnostics of liver fibrosis in children. *Russian pediatric journal*. 2017;20(5):300-306. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-5-300-306>.
- Игнатович Т.В., Зафранская М.М. Иммунопатогенез фиброза // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 1. – С. 6–17. [Ihnatovich TV, Zafranskaya MM. The immunopathogenesis of fibrosis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2019;(1):6-17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.1.6>.
- Кляритская И.Л., Шелихова Е.О., Мошко Ю.А. Транзиентная эластография в оценке фиброза печени // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 3. – С. 18–30. [Klyaritskaya IL, Shelikhova EO, Moshko YuA. Transient elastography in the assessment of liver fibrosis. *Crimean journal of internal diseases*. 2015;(3):18-30. (In Russ.)]
- Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. – СПб.: Сотис, 1999. – 245 с. [Komarova DV, Tsinzerling VA. Morfologicheskaya diagnostika infektsionnykh porazhenii pecheni. Saint Petersburg: Sotis; 1999. 245 p. (In Russ.)]
- Кулебина Е.А., Сурков А.Н. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 6. – С. 166–170. [Kulebina EA, Surkov AN. The current views on the mechanisms of liver fibrosis formation. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(6):166-170. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-166-170>.
- Лобзин Д.Ю. Клиническая и иммуногистохимическая оценка скорости фиброза у больных хроническим гепатитом С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 201. – 112 с. [Lobzin DYU. Klinicheskaya i immunogistokhimicheskaya otsenka skorosti fibroza u bol'nykh khronicheskim gepatitom C. [dissertation abstract] Saint Petersburg; 2019. 112 p. (In Russ.)]
- Лобзин Ю.В., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В., и др. Новые возможности диагностики и перспективы лечения поражений печени у детей // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2. – № 2. – С. 6–13. [Lobzin YuV, Goryacheva LG, Rogozina NV, et al. New diagnostic and treatment perspectives of children's hepatic lesions. *Jurnal infektologii*. 2010;2(2):6-13. (In Russ.)]
- Мороз Е.А., Ротин Д.Л. Роль морфологического исследования в диагностике хронических заболеваний печени в XXI веке // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 2. – С. 60–62. [Moroz EA, Rotin DL. The role of morphological research in the diagnosis of chronic liver diseases in the XXI century. *Effective pharmacotherapy*. 2014;(2):60-62. (In Russ.)]

14. Патент РФ на изобретение RU № 2706699 С1. Карев В.Е., Карабак И.А., Лобзин Ю.В. Способ прогнозирования неблагоприятного течения фиброза печени при хроническом гепатите С. [Patent RUS № 2706699 S1. Karev VE, Karabak IA, Lobzin YuV. Spособ prognozirovaniya neblagopriyatnogo techeniya fibroza pecheni pri khronicheskom gepatite C. (In Russ.)]. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2706699C1_20191120. Ссылка активна на 18.07.2020.
15. Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Семенов Н.В., и др. Роль трансформирующего β -фактора роста в развитии некоторых заболеваний печени // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 2. – С. 44–48. [Raikhelson KL, Marchenko NV, Semenov NV, et al. The role of transforming β -growth factor in the development of certain liver diseases. *Therapeutic archive*. 2014;86(2):44-48. (In Russ.)]
16. Романова С.В., Жукова Е.А., Видманова Т.А., Коркоташвили Л.В. Механизмы формирования фиброза при хронических заболеваниях печени у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91. – № 4. – С. 32–37. [Romanova SV, Zhukova EA, Vidmanova TA, Korkotashvili LV. Mechanisms of the formation of fibrosis in chronic liver diseases in children. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(4):32-37. (In Russ.)]
17. Соколова О.В., Насыров Р.А. Особенности морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 55–60. [Sokolova OV, Nasyrov RA. Features of morphological changes of the liver's tissue in cases of sudden cardiac death because of alcoholic cardiomyopathy. *Pediatr*. 2017;8(1):55-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED8155-60>.
18. Таратина О.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Мухин Н.А. Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45. – № 5. – С. 392–407. [Taratina OV, Samokhodskaya LM, Krasnova TN, Mukhin NA. Predicting the rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection based on the combination of genetic and environmental factors. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2017;45(5):392-407. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18786/20720505-2017-45-5-392-407>.
19. Учайкин В.Ф., Чуелов С.Б., Россина А.Л., и др. Циррозы печени у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87. – № 5. – С. 49–55. [Uchaikin VF, Chuelov SB, Rossina AL, et al. Pediatric liver cirrhosis. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2008;87(5):49-55. (In Russ.)]
20. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 1. – С. 54–58. [Tsimmerman YaS. Liver fibrosis: pathogenesis, diagnostic methods, treatment prospects. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017;26(1):54-58. (In Russ.)]
21. Чуелов С.Б., Россина А.Л., Чередниченко Т.В., и др. Сывороточные маркеры фиброза печени у детей: диагностическое и прогностическое значение // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87. – № 6. – С. 67–73. [Chuelov SB, Rossina AL, Cherednichenko TV, et al. Syvorotochnye markery fibroza pecheni u detey: diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2008;87(6):67-73. (In Russ.)]
22. Щекотова А.П., Булатова И.А., Титов В.Н. Неинвазивная доступная информативная лабораторная панель определения фиброза печени – индекс ТФА // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – № 11. – С. 682–685. [Shchekotova AP, Bulatova IA, Titov VN. The non-invasive accessible informative laboratory panel for detection of liver fibrosis – TEA index. *Russian clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(11):682-685. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-682-685>.
23. Behrens G, Ferral H. Transjugular liver biopsy. *Semin Intervent Radiol*. 2012;29(2):111-117. <https://doi.org/10.1055/S-0032-1312572>.
24. Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, et al. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(9):1074-1084. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328339e0a1>.
25. Brittain JM, Borgwardt L. Potential pitfalls on the 99mTc-mebrofen in hepatobiliary scintigraphy in a patient with biliary atresia splenic malformation syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2016;6(1):5. <https://doi.org/10.3390/diagnostics6010005>.
26. Chavhan GB, Shelmerdine S, Jhaveri K, et al. Liver MR imaging in children: current concepts and technique. *Radiographics*. 2016;36(5):1517-1532. <https://doi.org/10.1148/rg.2016160017>.
27. Cheema HA, Parkash A, Suleman H, Fayyaz Z. Safety of outpatient blind percutaneous liver biopsy (OBPLB) in children and to document the spectrum of pediatric liver disease. *Pak Pediatr J*. 2015;39(1):12-18.
28. Deitrich CF, Sirli R, Ferraioli G, et al. Current knowledge in ultrasound-based liver elastography of pediatric patients. *Appl Sci*. 2018;8(6):944. <https://doi.org/10.3390/app8060944>.
29. Flores-Calderón J, Morán-Villota S, Ramón-García G, et al. Non-invasive markers of liver fibrosis in CLD. *Annals of Hepatology*. 2012;11(3):364-368.

30. Gerstenmaier JF, Gibson RN. Ultrasound in chronic liver disease. *Insights Imaging*. 2014;5(4):441-455. <https://doi.org/10.1007/s13244-014-0336-2>.
31. Gibson PR, Gibson RN, Donlan JD, et al. Duplex doppler ultrasound of the ligamentum teres and portal vein: a clinically useful adjunct in the evaluation of patients with known or suspected chronic liver disease or portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;6(1):61-65. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1991.tb01147.x>.
32. Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology textbook and atlas. 3rd ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008. 937 p. <https://doi.org/10.1007/9783-540-76839-5>.
33. Lebensztejn DM, Skiba E, Sobaniec-Lotowska ME, Kaczmarek M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *Adv Med Sci*. 2007;52: 114-119.
34. Lebensztejn DM, Sobaniec-Lotowska M, Kaczmarek M, et al. Serum concentration of transforming growth factor (TGF)-beta 1 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(55):229-233.
35. Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, et al. Liver stiffness measurement in children using fibroscan: feasibility study and comparison with fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):443-450. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31812e56ff>.
36. Leroy Y, Monier F, Bottari S, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis c: comparison with pIIInp and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2): 271-279. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04055.x>.
37. Li N, Ding H, Fan P, et al. Intrahepatic transit time predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: quantitative assessment with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(7):1066-1075. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.04.012>.
38. Li ZX, He Y, Wu J, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome. *World J Gastroenterol*. 2006;12(44):7155-7160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i44.7155>.
39. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18(3):303-310.
40. Ming-bo Z, En-ze Q, Ji-Bin L, Jin-rui W. Quantitative assessment of hepatic fibrosis by contrast-enhanced ultrasonography. *Chinese Med Sci J*. 2011;26(4):208-215. [https://doi.org/10.1016/s1001-9294\(12\)60002-9](https://doi.org/10.1016/s1001-9294(12)60002-9).
41. Pokorska-Śpiwak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M, et al. Non-invasive evaluation of the liver disease severity in children with chronic viral hepatitis using FibroTest and ActiTest – comparison with histopathological assessment. *Clin Exp Hepatol*. 2017;3(4):187-193. <https://doi.org/10.5114/ceh.2017.71079>.
42. Seitz K, Strobel DA. A milestone: approval of CEUS for diagnostic liver imaging in adults and children in the USA. *Ultraschall Med*. 2016;37(3):229-232. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107411>.
43. Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Roentgenol*. 2009;193(4): 1037-1043. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.4047>.
44. Treece G, Lindop J, Chen L, et al. Real-time quasi-static ultrasound elastography. *Interface Focus*. 2011;1(4):540-552. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2011.0011>.
45. Tulin-Silver S, Obi C, Kothary N, Lungren M. Comparison of transjugular liver biopsy and percutaneous liver biopsy with tract embolization in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):180-184. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001951>.
46. Valva P, Casciato P, Carrasco JM, et al. The role of serum biomarkers in predicting fibrosis progression in pediatric and adult hepatitis c virus chronic infection. *PLoS One*. 2011;6(8): e23218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023218>.
47. Yang HR, Kim HR, Kim MJ, et al. Noninvasive Parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(13):1525-1530. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i13.1525>.

◆ Информация об авторах

Наталья Александровна Ефремова — младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней», Санкт-Петербург. E-mail: naftusy@inbox.ru.

◆ Information about the authors

Natalya A. Efremova — Junior Researcher of Viral Hepatitis Department. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: naftusy@inbox.ru.

◆ Информация об авторах

Лариса Георгиевна Горячева — профессор, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней», Санкт-Петербург; доцент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: goriacheva@list.ru.

Ирина Александровна Карабак — аспирант отдела тканевых и патоморфологических методов исследования, врач-патологоанатом лаборатории. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней», Санкт-Петербург. E-mail: irina-karabak@mail.ru.

◆ Information about the authors

Larisa G. Goryacheva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Leading Researcher of Viral Hepatitis Department. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia E-mail: goriacheva@list.ru.

Irina A. Karabak — Postgraduate Student of the Department of Tissular and Pathomorphological Research Methods, Pathologist of Department of Pathology. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irina-karabak@mail.ru.



ВЗАИМОСВЯЗЬ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЭНДОКРИННЫХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО

© П.А. Соболевская¹, Б.В. Андреев², А.Н. Гвоздецкий¹, А.А. Долина¹, А.М. Степочкина^{1,3},
Ю.И. Строев¹, В.И. Утехин^{1,4}, Т.В. Федоткина^{1,4}, Л.П. Чурилов^{1,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко»,
Ленинградская область, с. Никольское;

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург;

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

⁵ Федеральное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,
Санкт-Петербург

Для цитирования: Соболевская П.А., Андреев Б.В., Гвоздецкий А.Н., Долина А.А., Степочкина А.М., Строев Ю.И., Утехин В.И.,
Федоткина Т.В., Чурилов Л.П. Взаимосвязь психоневрологических нарушений и эндокринных параметров при аутоиммунном
тироидите Хасимото // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 55–68. <https://doi.org/10.17816/PED11455-68>

Поступила: 10.06.2020

Одобрена: 09.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

На сегодняшний день аутоиммунный тиреоидит Хасимото является наиболее распространенной формой патологии щитовидной железы. Данное заболевание имеет разнообразную клиническую картину, включая психоневрологические нарушения. Нередки случаи коморбидности аутоиммунного тиреоидита и психиатрической патологии, наряду с этим существует такая нозологическая единица, как энцефалопатия Хасимото (синоним: стероид-чувствительная энцефалопатия аутоиммунного тиреоидита), характеризующаяся повышенным титром анти tiroидных антител и различными ментальными нарушениями, патогенез которой еще недостаточно изучен. Возникает вопрос, как расценивать пациентов с имеющимися психиатрическими расстройствами и тиреоидитом Хасимото — как аутоиммунный тиреоидит, коморбидный с психиатрической патологией, или как пациентов, страдающих энцефалопатией Хасимото? Нами были обследованы группы пациентов с аутоиммунным тиреоидитом без психических нарушений, аутоиммунным тиреоидитом и сопутствующими психиатрическими формами патологии, а также сопоставимая по полу и возрасту группа здоровых лиц. Изучены жалобы, анамнез и клиника заболеваний, данные инструментальных исследований, исследованы сывороточные уровни тиротропного гормона, тиреоидных гормонов, различных анти tiroидных аутоантител, пролактина. Изучена корреляция лабораторно-инструментальных параметров и клинических данных во всех группах пациентов. Выявлена достоверная связь ($p < 0,05$) между различными психиатрическими симптомами и пониженным уровнем свободного тироксина, повышенным уровнем тиротропного гормона, повышенным уровнем пролактина, увеличенным объемом щитовидной железы. Также выявлена достоверная связь ($p < 0,05$) между различными симптомами гипотироза и пониженным уровнем свободного трийодтиронина (FT3), повышенным уровнем антител к тироглобулину, повышенным уровнем антител к тиропероксидазе.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит); тиреоидит (тиреоидит) Хасимото (Хасимото); гипотироз (гипотиреоз); эутироз (эутиреоз); энцефалопатия Хасимото (Хасимото); фобии; психиатрические симптомы; анти tiroидные (анти tiroидные) аутоантитела; тиреоидные (тиреоидные) гормоны.

THE ASSOCIATION OF NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS AND ENDOCRINE PARAMETERS IN HASHIMOTO THYROIDITIS

© P.A. Sobolevskaja¹, B.V. Andreev², A.N. Gvozdetckii¹, A.A. Dolina¹, A.M. Stepochkina^{1,3}, Y.I. Stroev¹, V.J. Utekhin^{1,4}, T.V. Fedotkina^{1,4}, L.P. Churilov^{1,5}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kashchenko", Nikolskoe, Leningrad Region, Russia;

³ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

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

⁵ St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sobolevskaja PA, Andreev BV, Gvozdetckii AN, Dolina AA, Stepochkina AM, Stroev YI, Utekhin VJ, Fedotkina TV, Churilov LP. The association of neuropsychiatric disorders and endocrine parameters in Hashimoto thyroiditis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):55-68. <https://doi.org/10.17816/PED11455-68>

Received: 10.06.2020

Revised: 09.07.2020

Accepted: 26.08.2020

Hashimoto thyroiditis is the most common thyroid disease. This form of pathology has a diverse clinical picture, including neuropsychiatric disorders. There are frequent cases of comorbidity of autoimmune thyroiditis and psychiatric forms of pathology, along with such a nosological entity as Hashimoto's encephalopathy (aka: Steroid-responsive encephalopathy of autoimmune thyroiditis), characterized by an increased level of antithyroid autoantibodies and various mental disorders, with still unclear pathogenesis. The question arises, how to regard patients with psychiatric disorders and Hashimoto thyroiditis – either as patients having autoimmune thyroiditis, comorbid with psychiatric forms of pathology, or as patients with Hashimoto's encephalopathy? We studied groups of patients with autoimmune thyroiditis free from any psychiatric disorders, autoimmune thyroiditis comorbid with psychiatric forms of pathology, and a group of healthy donors similar as regards to their age and sex. We also studied medical history, clinical manifestations of the disease, instrumental data and the serum levels of thyrotropin, thyroid hormones, various antithyroid autoantibodies, and prolactin. We analyzed the correlation of laboratory and instrumental parameters and clinical data in all groups of patients. There was a significant relationship ($p < 0,05$) between various psychiatric symptoms and a decreased level of free thyroxine, an increased level of thyroid stimulating hormone (TSH), an increased level of prolactin and an increased volume of a thyroid gland. A significant relationship ($p < 0,05$) was also found between various symptoms of hypothyroidism and a decreased level of free triiodothyronine (FT3), an increased level of antibodies to thyroglobulin (anti-TG Ab), and an increased level of antibodies to thyroid peroxidase (anti-TPO Ab).

Keywords: autoimmune thyroiditis; Hashimoto thyroiditis; Hashimoto's encephalopathy; hypothyroidism; euthyroidism; phobias; psychiatric symptoms; antithyroid autoantibodies; thyroid hormones.

ВВЕДЕНИЕ

Патология щитовидной железы (ЩЖ) на сегодняшний день лидирует по показателям поражаемости и заболеваемости среди всех эндокринопатий. Самой распространенной среди тиропатий болезнью является хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хашимото, иногда рассматриваемый вместе с болезнью Грейвса–фон Базедова как форма течения единого аутоиммунного заболевания ЩЖ [10]. Исходом нелеченого АИТ служит гипотироз. Распространенность клинически явного гипотироза в общей популяции составляет 0,2–2 %, субклинического — 10–12 % [1]. Ввиду убиквитарности рецепторов тиреоидных гормонов во всех клетках организма гипотироз может протекать под маской различных соматических форм патологии, включая и психоневрологические нарушения [9]. В 1949 г. Ричард Эшер дал классическое описание «микседематозного безумия», выявив его непосредственную связь с гипотирозом [18].

Нередко психоневрологическая симптоматика гипотироза диагностируется как психиатрическая патология; в таких случаях пациенты с нераспознанным эндокринным заболеванием годами могут наблюдаться врачами-психиатрами [19].

При гипотирозе имеет место снижение уровней тиреоидных гормонов в крови: свободного трийодтиронина (FT3) и свободного тироксина (FT4), а также закономерное увеличение уровня тиротропного гормона (ТТГ) и гиперпролактинемия (в силу пролактолиберинного эффекта компенсаторно вырабатываемого тиролиберина), поэтому у подобных пациентов важен контроль уровня пролактина в крови [28]. Пролактин способствует развитию аутоиммунитета и аутоиммунной патологии как системный и паракринный иммуностимулятор, поэтому гиперпролактинемия может быть иммунопатогенным фактором, способствующим возникновению и прогрессированию АИТ по принципу порочного круга [13].

Тироидные гормоны контролируют как дифференцировку, так и функции нейронных сетей и нейроглии, поэтому для гипотироза характерны такие психоневрологические изменения, как сонливость, слабость, потеря интереса к окружающему, снижение памяти и интеллекта, делириозные и делириозно-галлюцинаторные состояния, тревожные и депрессивные нарушения и панические атаки [2, 5, 8, 11, 14, 15, 29].

Встречаются и случаи коморбидности психиатрического расстройства с АИТ, при которых не наблюдается дефицита тироидных гормонов, способного объяснить психоневрологические нарушения гипотирозом.

Возможно, не все подобные нарушения обусловлены исключительно недостаточностью гормонов щитовидной железы. В патогенезе этих расстройств могут участвовать и другие иммуноэндокринные механизмы, связанные с различными сывороточными биорегуляторами — аутоантителами (АТ), другими гормонами и аутокоидами.

В 1966 г. была описана новая нозологическая единица — «энцефалопатия Хасимото» (ЭХ), этиология и патогенез которой на сегодняшний день еще не изучены [19]. Считается, что ЭХ — это аутоиммунное воспалительное заболевание головного мозга, известное также под названием «стероид-чувствительная энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным тиреоидитом» (Steroid Responsive Encephalopathy Associated With Autoimmune Thyroiditis — SREAT) [20, 23, 25]. ЭХ может протекать с различными клиническими проявлениями, такими как тремор, транзиторная афазия, эпилептические пароксизмы, параноид, зрительные галлюцинации, поведенческие нарушения. Исторически первые описания связывали ее с мозжечковыми симптомами [3, 6, 21, 22–24]. При ЭХ, как правило, наблюдается повышение уровня аутоантител к тиропероксидазе (АТ к ТПО), но этиология и патогенез остаются предметом дискуссий, поскольку ЭХ ассоциируют и с аутоантителами против других, в том числе — экстрагипотиреоидных аутоантигенов, и с васкулитом церебральных сосудов, и с воздействием избытка ТТГ на мозг.

Наиболее часто ЭХ рассматривается как аутоиммунный церебральный васкулит, или как результат перекрестной аутоиммунной реакции антигипотиреоидных антител против антигенов, представленных на клетках головного мозга. Однако не исключена роль аутоантител мозговой специфичности (к нейрональной α -енолазе и/или иным аутоантигенам мозга) [4, 21, 26]. По данным литературы, ЭХ может наблюдаться на фоне различного тироидного статуса пациентов: у 35 % имеет место суб-

клинический гипотироз, а у 20 % — клинически выраженный гипотироз, у 30–40 % — эутироз, а у 10 % — даже гипертироз, поэтому связь ЭХ и уровня тироидных гормонов считается неоднозначной, и сводить ее к микседематозному поражению мозга неверно [22].

В 2019 г. нами впервые предложена синтетическая концепция патогенеза ЭХ (рис. 1) [23].

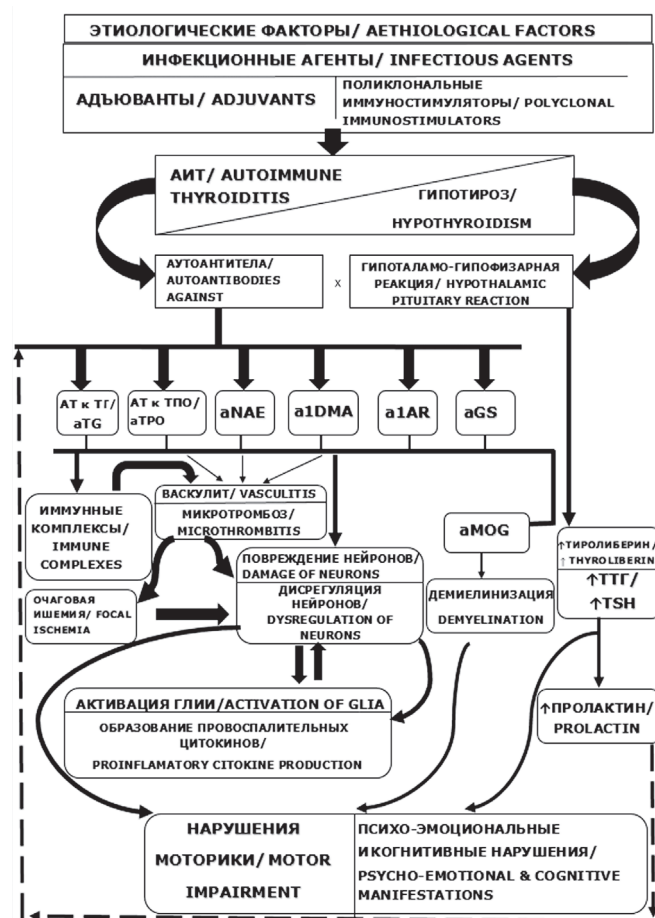


Рис. 1. Схема патогенеза энцефалопатии Хасимото. АИТ — Аутоиммунный тиреоидит; АТ к ТГ — антитела к тироглобулину; АТ к ТПО — антитела к тиропероксидазе; аNAE — антитела к N-терминальному пептиду альфа-енолазы; а1DMA — антитела к 1-диметиларгиназе; а1AR — антитела к 1-альдоредуктазе; аGS — антиганглиозидные антитела; аMOG — антитела к миелолигандоцитному гликопротеину; ТТГ — тиротропный гормон

Fig. 1. Scheme of pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. Abbreviations: aTG – autoantibodies against thyroglobulin; aTPO – autoantibodies against thyroid peroxidase; aNAE – autoantibodies against N-terminal peptide of alpha-enolase; a1DMA – autoantibodies against 1-dimethylarginase; a1AR – autoantibodies against 1-aldoreductase; aGS – anti-ganglioside autoantibodies; aMOG – autoantibodies against myelin-oligodendrocyte glycoprotein; TSH – thyroid stimulating hormone

АИТ и ЭХ на сегодняшний день рассматриваются как две неидентичные формы патологии, в обоих случаях наблюдается повышение уровня антитироидных АТ, но они различны по клиническим проявлениям. Однако возникает справедливый практический вопрос: пациенты с наличием критериев АИТ (включая диагностические титры соответствующих аутоантител) и различными психиатрическими диагнозами — должны трактоваться как страдающие АИТ, коморбидным с психиатрической патологией или как пациенты с ЭХ? Вопрос этот не умозрительный и не связан лишь с перфекционизмом диагностов. Современные антипсихотические средства, обладая дофаминолитическим эффектом, в большинстве усугубляют гиперпролактинемию [16].

В то же время для АИТ гиперпролактинемия — одно из ключевых патогенетических звеньев. Следовательно, уточнение происхождения психиатрических проявлений для таких пациентов может означать необходимость патогенетических вариаций антипсихотической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 3 группы пациентов:

- с АИТ Хасимото в сочетании с психиатрическим расстройством ($n = 17$), среди которых было 16 женщин (94,1 %) и 1 мужчина (5,9 %), средний возраст пациентов составил $50,4 \pm 15,5$ лет;
- с АИТ Хасимото без психиатрической патологии ($n = 21$), среди них было 19 женщин (90,5 %) и двое мужчин (9,5 %), средний возраст составил $51,3 \pm 13,7$ лет;

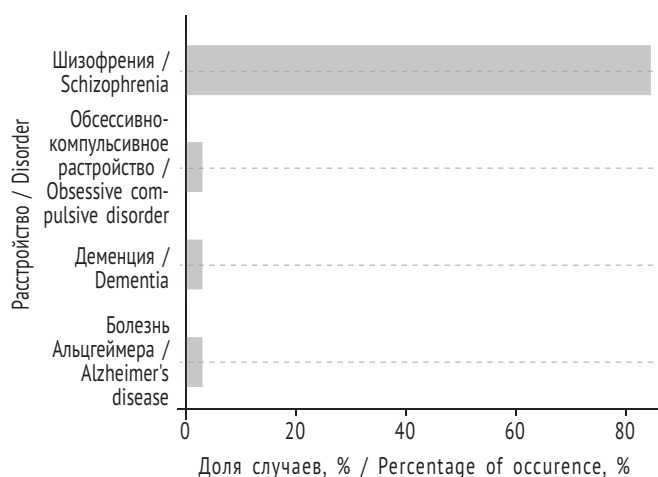


Рис. 2. Структура психиатрических диагнозов в группе с аутоиммунным тиреоидитом в коморбидности с психиатрическим расстройством

Fig. 2. The structure of psychiatric diagnoses in the autoimmune thyroiditis group in comorbidity with a psychiatric disorder

- контрольная группа здоровых лиц ($n = 20$), средний возраст которых составил $42,0 \pm 14,9$ года, среди них было 18 женщин (90 %) и двое мужчин (10 %).

В группу пациентов с АИТ Хасимото в коморбидности с психиатрическим расстройством были отобраны имеющие удостоверенный по критериям Японской тироидологической ассоциации диагноз АИТ в сочетании с различными психиатрическими диагнозами, верифицированными в психиатрическом стационаре [18]. Шизофрения была диагностирована у 14 пациентов (82,4 %), болезнь Альцгеймера — у одной пациентки (5,9 %), также было установлено по одному случаю (или 5,9 %) деменции и обсессивно-компульсивного расстройства (рис. 2).

Методы исследования поэтапно включали в себя следующее:

- сбор анамнеза;
- физикальное обследование, взятие крови;
- ультрасонография (УЗИ) ЩЖ с оценкой следующих параметров: расположение, анатомическая форма, эхогенность паренхимы, экоструктура паренхимы, объем ЩЖ, наличие объемных образований, тип образований (узел, киста), характеристики периферических лимфатических узлов;
- иммуноферментное определение в сыворотках крови уровней: ТТГ, FT3, FT4, АТ к ТПО, АТ к ТГ, пролактина. Исследования проводились на планшетном спектрофотометре Epoch 2 (BioTek Instruments Inc., США);
- статистический анализ полученных данных.

Был проведен статистический анализ полученных лабораторных данных (уровней ТТГ, FT3, FT4, пролактина, АТ к ТПО, АТ к ТГ).

Учитывая, что в исследовании была представлена разнородная выборка пациентов (пол, возраст, фазы цикла и т. д.), применение стандартных статистических методов для сравнения показателей внутри группы, а также между группами представлялось невозможным. Поэтому мы применили метод стандартизации показателей с последующим вычислением десятичного логарифма и использованием модели логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В группах пациентов с АИТ оценивались симптомы психоневрологических расстройств вне зависимости от наличия и типа психиатрического диагноза. В группе пациентов с АИТ без психиатрических расстройств были выявлены фобии у 4 человек (19 %) и нарушения сна в виде повышенной сонливости у 4 (19 %) (рис. 3).

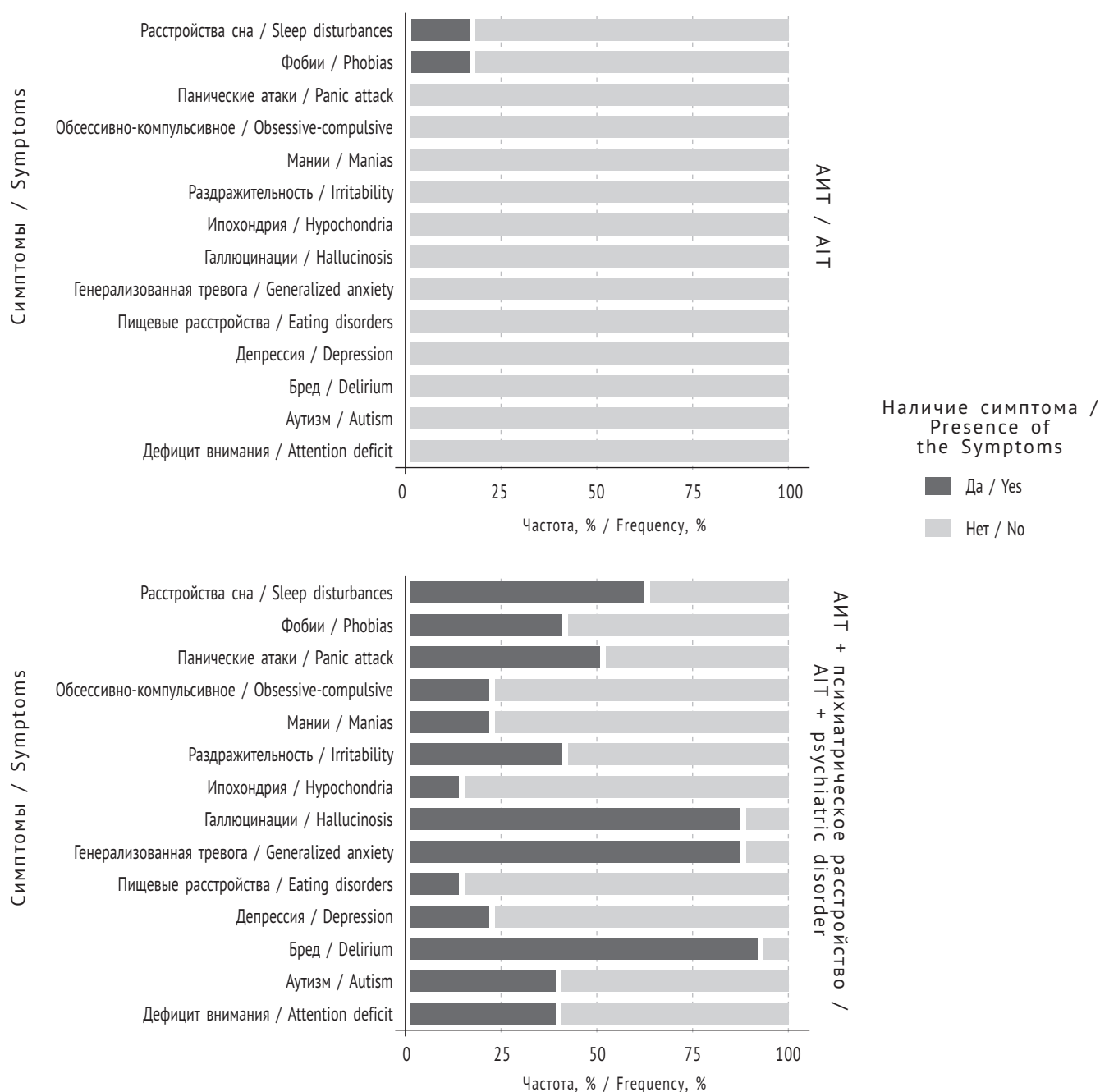


Рис. 3. Структура психиатрических симптомов в группах пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ)
Fig. 3. Structure of psychiatric symptoms in groups of patients with autoimmune thyroiditis (AIT)

В группе пациентов с АИТ, коморбидным с психиатрическим расстройством, диагностировались следующие психиатрические симптомы: бред — у 16 человек (94,1 %); галлюцинации — у 15 (88,2 %); генерализованная тревожность — у 15 (88,2); панические атаки — у 9 (52,9 %); фобии или раздражительность — по 7 пациентов (41,2 %); ипохондрия — у 2 (11,8 %); депрессия — у 4 (23,5 %); мания — у 4 (23,5 %); и нарушения сна, причем бессонница была об-

наружена у 7 пациентов (41,2 %); повышенная сонливость у 4 (23,5 %); дефицит внимания — у 6 (35,3 %). Нарушения пищевого поведения были диагностированы у 2 пациентов (11,8 %) (рис. 3).

Во всех группах пациентов оценивались клинические признаки и симптомы гипотироза. В группе пациентов с АИТ положительный симптом Строева (привычное прикусывание щек и языка) наблюдался в 9 случаях (42,9 %),

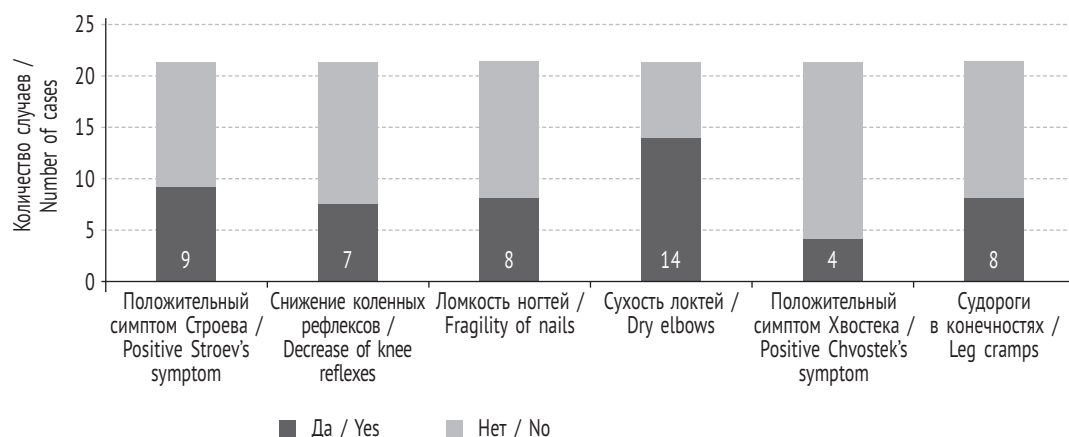


Рис. 4. Структура клинических признаков гипотироза в группе пациентов с аутоиммунным тиреоидитом
Fig. 4. Structure of psychiatric symptoms in groups of patients with autoimmune thyroiditis

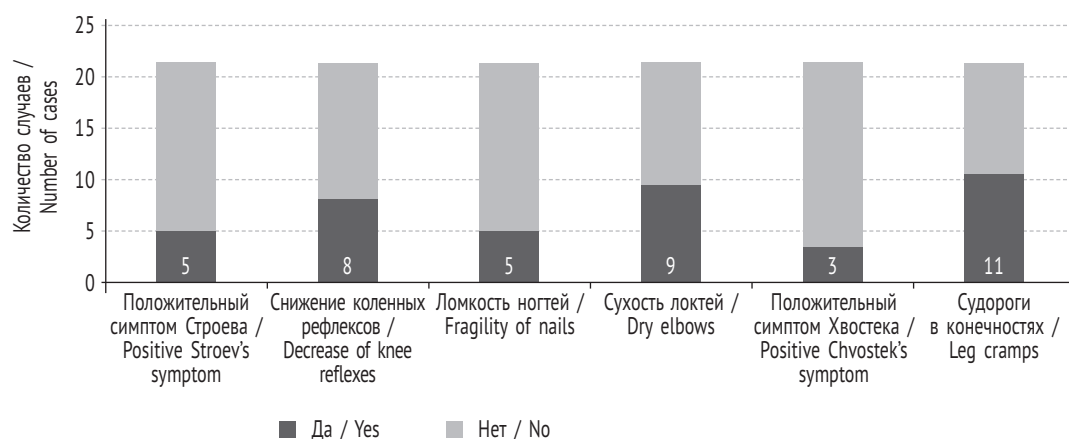


Рис. 5. Структура клинических признаков гипотироза в группе пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с психиатрическим расстройством
Fig. 5. Structure of psychiatric symptoms in groups of patients with autoimmune thyroiditis and psychiatric disorder

снижение коленных рефлексов — в 7 (33,3 %), ломкость ногтей — у 8 пациентов (38,1 %), сухость локтей — у 14 пациентов (66,7 %), положительный симптом Хвостека (сокращение мимических мышц при постукивании по коже в зоне иннервации лицевого нерва) — у 4 человек (19 %), жалобы на судороги в конечностях предъявляли 8 человек (38,1 %) (рис. 4).

В группе пациентов с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством положительный симптом Строева наблюдался в 5 случаях (29,4 %), снижение коленных рефлексов — в 8 случаях (47,1 %), ломкость ногтей — у 5 пациентов (29,4 %), сухость локтей — у 9 (52,9 %), положительный симптом Хвостека — у 3 (17,6 %), жалобы на судороги в конечностях предъявляли 11 человек (64,7 %) (рис. 5).

В контрольной группе пациентов не было выявлено клинических признаков гипотироза.

Оказалось, что в группе пациентов с АИТ и психиатрическим расстройством средний уровень FT3 составил $3,84 \pm 0,23$ пмоль/л, а уровень FT4 — $9,8 \pm 4,76$ пмоль/л, что было ниже референсных значений нормы, средний уровень ТТГ составил $2,54 \pm 2,29$ мМЕ/л, средний уровень АТ к ТПО был выше нормы ($2040,1 \pm 4982,5$ МЕ/мл), средний уровень АТ к ТГ также был выше нормы ($354,3 \pm 836,3$ МЕ/мл). Средний уровень пролактина составил 1105 ± 734 мМЕ/л, что превышало референсные значения нормы (см. таблицу).

В группе пациентов с АИТ средний уровень FT3 составил $3,5 \pm 0,3$ пмоль/л, уровень FT4 — $12,4 \pm 1,8$ пмоль/л, средний уровень ТТГ — $1,3 \pm 1$ мМЕ/л, средний уровень АТ к ТПО был выше нормы и составил 230 ± 299 МЕ/мл, средний уровень АТ к ТГ — $95,9 \pm 163,2$ МЕ/мл. Средний уровень пролактина — 472 ± 511 мМЕ/л.

В контрольной группе здоровых лиц средний уровень FT3 составил $4,2 \pm 0,8$ пмоль/л, уро-

Средние уровни лабораторных показателей у пациентов всех клинических групп в сравнении с референсными значениями нормы

The average levels of laboratory parameters in patients of all clinical groups in comparison with reference values of the norm

Лабораторный показатель / Laboratory parameter	Группа пациентов с АИТ + психиатрическое расстройство / Patients with AIT + psychiatric disorder	Группа пациентов с АИТ / Patients with AIT	Контрольная группа здоровых лиц / Healthy control group	Референсные значения нормы / Reference values
FT3	3,84 ± 0,23	3,5 ± 0,3	4,2 ± 0,8	2,5–5,8 пмоль/л / pmol/l
FT4	9,8 ± 4,76	12,4 ± 1,8	14,1 ± 2,1	10,0–21,0 пмоль/л / pmol/l
ТТГ / TSH	2,54 ± 2,29	1,3 ± 1,0	1,0 ± 0,7	0,3–4,0 мМЕ/л / mIU/l
АТ к ТПО / antiTPO Ab	2040,13 ± 4982,5	230 ± 299	9,4 ± 12,3	<30 МЕ/мл / IU/ml
АТ к ТГ / antiTG Ab	354,32 ± 836,3	95,9 ± 163,2	21,8 ± 14	<100 МЕ/мл / IU/ml
Пролактин / Prolactin	1105 ± 734	472 ± 511	461 ± 420	Мужчины 60–560 мМЕ/л / Men 60–560 mIU/l Женщины / Women Фазы цикла / Cycle phases: Фолликулярная 60–600 мМЕ/л / Follicular 60–600 mIU/l Лютеиновая 120–900 мМЕ/л / Luteal 120–900 mIU/l Менопауза 40–550 мМЕ/л / Menopause 40–550 mIU/l

Примечание. АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ТТГ — тиротропный гормон; АТ к ТПО — антитела к тиропероксидазе; АТ к ТГ — антитела к тироглобулину. Note. AIT – autoimmune thyroiditis; TSH – thyroid stimulating hormone; antiTPO Ab – autoantibodies against thyroid peroxidase; antiTG Ab – autoantibodies against thyroglobulin.

вень FT4 — 14,1 ± 2,1 пмоль/л, средний уровень ТТГ — 1,0 ± 0,7 мМЕ/л, средний уровень АТ к ТПО — 9,4 ± 12,3 МЕ/мл, средний уровень АТ к ТГ — 21,8 ± 14 МЕ/мл. Средний уровень пролактина составил 461 ± 420 мМЕ/л. Все показатели в данной группе укладывались в референсные значения нормы.

Используя модель логистической регрессии, мы обнаружили, что уровень FT3 не выходил за пределы значений нормы во всех трех группах пациентов, при этом он статистически значимо различался как между группой с АИТ и контрольной группой ($p < 0,001$), так и между группой с АИТ и группой с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством ($p < 0,001$). Между группой пациентов с АИТ в сочетании с психиатрической патологией и контрольной группой статистически значимой разницы по этому параметру не обнаружено ($p = 0,598$).

Мы также обнаружили, что уровень FT4 не выходил за пределы референсных интервалов нормы в группе пациентов с АИТ и контрольной группе, но был ниже нормы в группе пациентов с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством, при этом он достоверно статистически значимо различался в группе с АИТ и контрольной группе ($p = 0,048$), а также в группе с АИТ и группе с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством ($p = 0,048$). Достоверны и статистически значимы были и различия по данному параметру между группой пациентов с АИТ в сочетании с психиатрической патологией и контрольной группой ($p < 0,001$) (рис. 6).

Мы также обнаружили, что уровень ТТГ не выходил за пределы референсных интервалов нормы во всех трех группах пациентов, при этом он достоверно статистически значимо отличался в группе с АИТ и группе с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством ($p = 0,030$), также достоверны

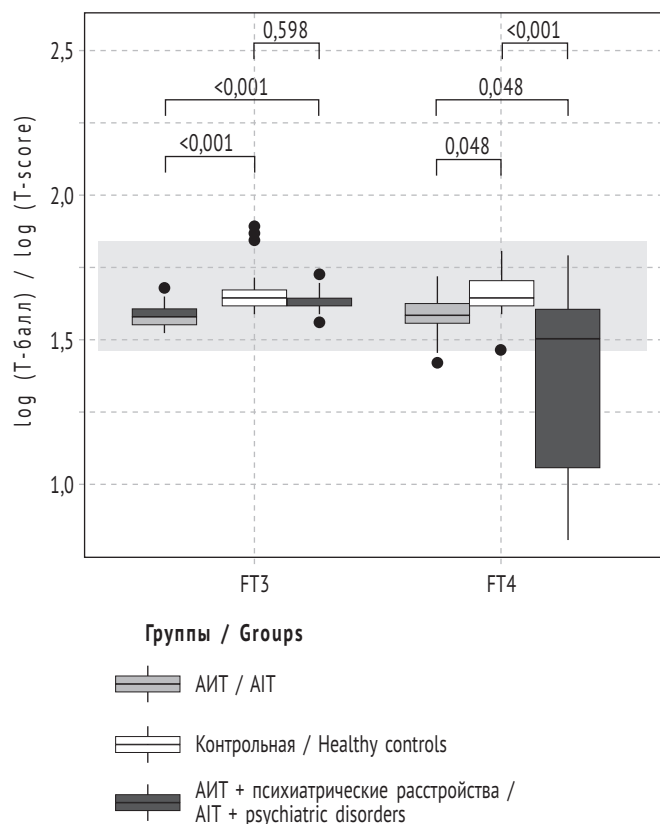


Рис. 6. Результаты лабораторных исследований (FT3 и FT4) с использованием модели логистической регрессии. АИТ – аутоиммунный тиреоидит

Fig. 6. Laboratory results (FT3 and FT4) using the logistic regression model. AIT – autoimmune thyroiditis

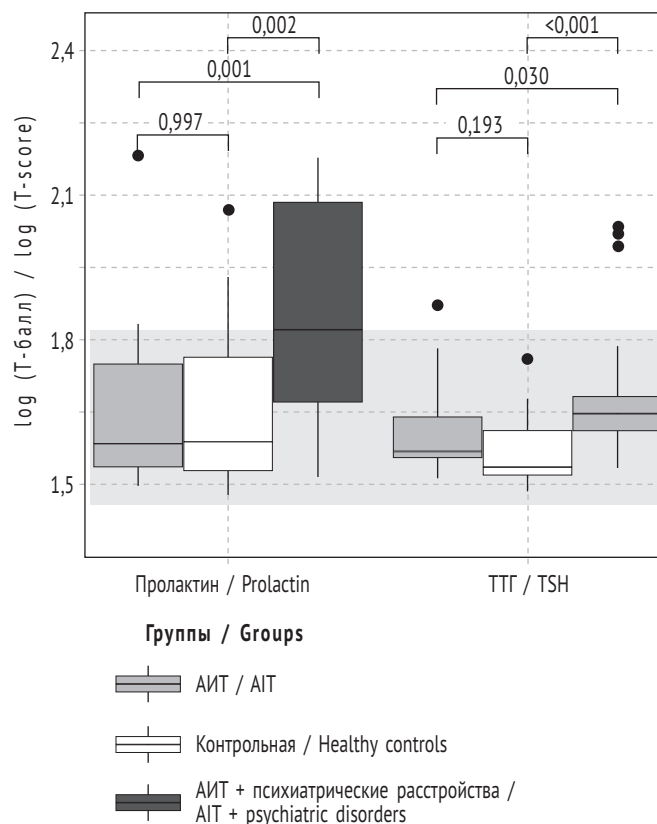


Рис. 7. Результаты лабораторных исследований (пролактин и тиротропный гормон (ТТГ)) с использованием модели логистической регрессии

Fig. 7. Results of laboratory tests (prolactin and thyroid stimulating hormone (TSH)) using a logistic regression model

были его различия при сравнении между группой пациентов с АИТ в сочетании с психиатрической патологией и контрольной группой ($p < 0,001$). Между группой с АИТ и контрольной группой статистически значимой разницы не было обнаружено ($p = 0,193$) (рис. 7).

Оказалось, что уровень пролактина в группе пациентов с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством был выше нормы и достоверно статистически значимо отличался как при сравнении между группой с АИТ и группой пациентов с АИТ в сочетании с психиатрической патологией ($p = 0,001$), так и при сопоставлении контрольной группы и группы с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством ($p = 0,002$). Между группой с АИТ и контрольной группой статистически значимой разницы по уровню пролактина не обнаружено ($p = 0,997$) (рис. 7).

При анализе показателей АТ к ТГ и АТ к ТПО было выявлено, что уровень АТ к ТГ превышал норму в группе пациентов с АИТ в сочетании с пси-

хиатрическим расстройством, однако статистически значимой разницы между клиническими группами пациентов не обнаружено. При этом уровень АТ к ТПО также был выше нормы в группе пациентов с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством и в группе пациентов с АИТ. Была обнаружена достоверная статистически значимая разница по последнему параметру между группой с АИТ и контрольной группой ($p < 0,001$). Статистически значимой разницы между группой с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством и группой пациентов с АИТ по этому параметру не выявлено ($p = 0,3$), равно как и между группой с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством и контрольной группой ($p = 0,164$) (рис. 8).

Были проанализированы данные УЗИ ЩЖ. Используя модель логистической регрессии, мы обнаружили, что объем ЩЖ превышал норму в группах пациентов с АИТ и с АИТ, коморбидным с психиатрическим заболеванием. Объем ЩЖ был статистически значимо большим

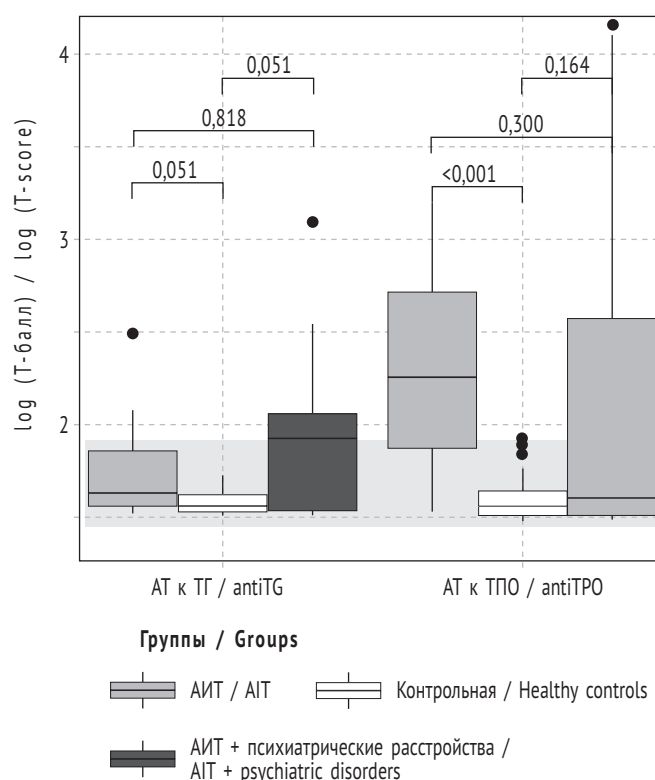


Рис. 8. Результаты лабораторных исследований с использованием модели логистической регрессии. АИТ – аутоиммунный тиреоидит; АТ к ТГ – антитела к тироглобулину; АТ к ТПО – антитела к тиропероксидазе

Fig. 8. Results of laboratory tests using the logistic regression model. AIT – autoimmune thyroiditis; antiTG – autoantibodies to thyroglobulin; antiTPO – autoantibodies to thyroid peroxidase

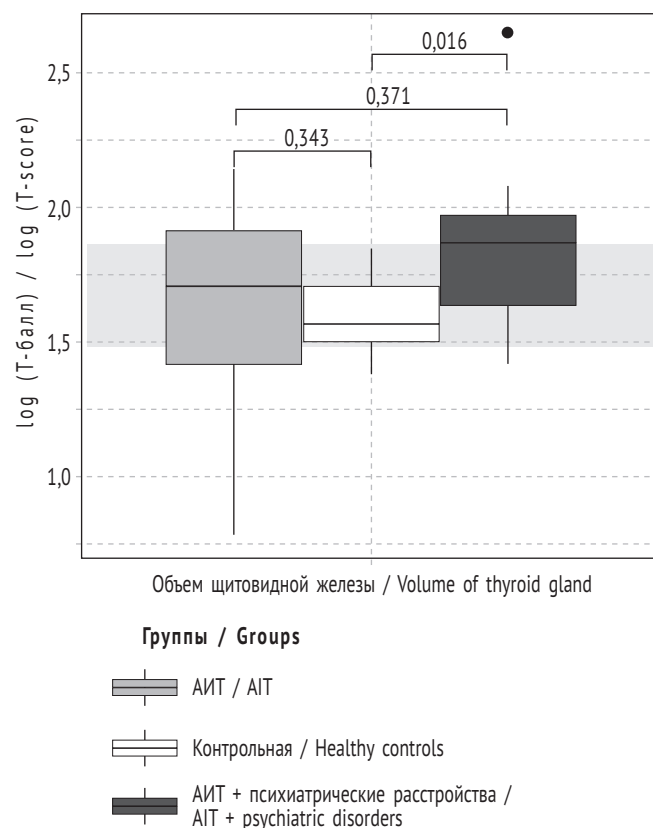


Рис. 9. Сравнительный анализ объема щитовидной железы по результатам ультразвукового исследования с использованием модели логистической регрессии

Fig. 9. Comparative analysis of thyroid volume according to the results of ultrasound using a model of logistic regression

в группе пациентов с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством в сравнении с группой контроля ($p = 0,016$). Статистически значимой разницы между группой с АИТ в сочетании с психиатрическим расстройством и группой пациентов с АИТ не выявлено ($p = 0,371$), равно как и между группой с АИТ и контрольной группой ($p = 0,343$) (рис. 9).

Обнаружена также достоверная статистически значимая связь между психиатрическими симптомами и изученными иммуноэндокринными параметрами, а также симптомами гипотироза и данными лабораторно-инструментальных исследований.

Так, у пациентов с фобиями, раздражительностью и дефицитом внимания уровень FT4 был статистически значимо ниже, чем у пациентов без этих симптомов ($p < 0,05$) (рис. 10). У пациентов с бредом и генерализованной тревогой уровень ТТГ был статистически значимо выше, чем у пациентов без данных симптомов ($p < 0,05$)

(рис. 10). Уровень пролактина был статистически значимо выше у пациентов, страдающих паническими атаками, бредом и генерализованной тревогой, по сравнению с пациентами без данных симптомов ($p < 0,05$) (рис. 10). Объем ЩЖ был статистически значимо больше у пациентов с бредом, генерализованной тревогой и дефицитом внимания (рис. 9 и 10).

У пациентов с сухостью локтей уровень FT3 был статистически значимо ниже, чем у пациентов без данного симптома ($p < 0,05$). Уровень АТ к ТГ был статистически значимо выше у пациентов со сниженными коленными рефлексам ($p < 0,05$). Уровень АТ к ТПО был статистически значимо выше у пациентов с сухостью локтей, сниженными коленными рефлексам и увеличенным объемом ЩЖ, чем у пациентов без данных признаков ($p < 0,05$) (рис. 11).

Также была выявлена статистически значимая достоверная связь между уровнем АТ к ТПО и объемом ЩЖ ($p < 0,05$) (рис. 12).

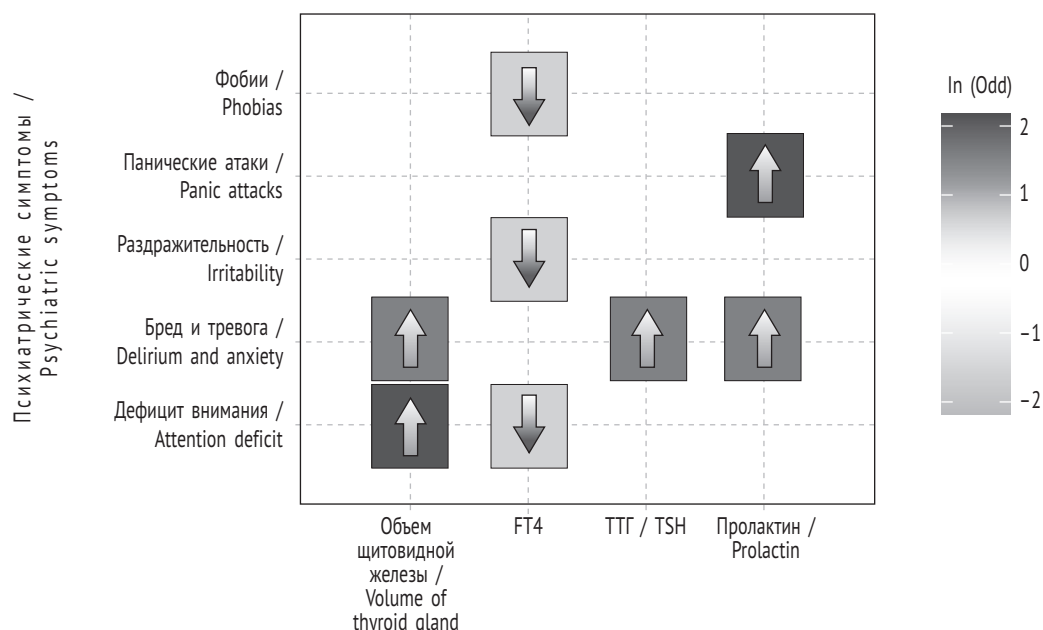


Рис. 10. Статистически значимые связи между психиатрическими симптомами и данными лабораторно-инструментальных исследований. ТТГ – тиротропный гормон

Fig. 10. Statistically significant associations between psychiatric symptoms and laboratory instrumental data. TSH – thyroid stimulating hormone

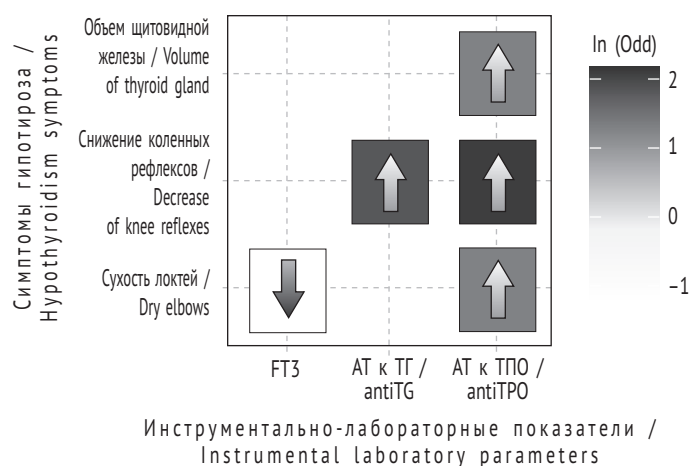


Рис. 11. Статистически значимые связи между симптомами гипотироза и данными лабораторно-инструментальных исследований. АТ к ТГ – антитела к тироглобулину; АТ к ТПО – антитела к тиропероксидазе

Fig. 11. Statistically significant relationships between symptoms of hypothyroidism and laboratory instrumental findings. antiTG – autoantibodies to thyroglobulin; antiTPO – autoantibodies to thyroid peroxidase

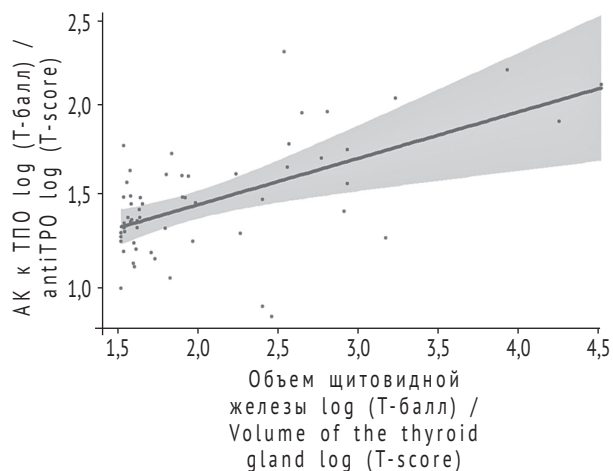


Рис. 12. Связь между уровнем антител к тиропероксидазе (АТ к ТПО) и объемом щитовидной железы

Fig. 12. The correlation between antiTPO level and thyroid gland volume

ОБСУЖДЕНИЕ

АИТ может протекать под видом различных психоневрологических расстройств, хотя в нашем исследовании у пациентов с АИТ и коморбидными психическими расстройствами преобладала шизофреноподобная картина нарушений психики.

В то же время ЭХ дебютирует с расстройств психоневрологической сферы. Возникает вопрос, как следовало бы рассматривать пациентов с повышенным уровнем антитироидных антител и другими критериями АИТ — и различными верифицированными психиатрическими расстройствами —

как пациентов с АИТ, коморбидным с психиатрическим расстройством, или как пациентов с ЭХ? Диагностические трудности состоят в том, что у ЭХ нет специфических клинических признаков или общепризнанных лабораторных маркеров [23]. Равно как и АИТ с гипотирозом также не имеет клинических проявлений, которые были бы несовместимы с диагнозом ЭХ. Полученные нами данные на сегодняшний день не позволяют сделать однозначный вывод в пользу какой-либо из трактовок, но очевидно, что для второй из них необходимо установить патогенетическую роль одних и тех же факторов в патогенезе как АИТ, так и ЭХ.

Согласно известному принципу Г. Селье, болезни интересны для клинициста, прежде всего, тем, чем они отличаются друг от друга, но для патолога — в первую очередь, тем, чем они друг на друга похожи [4].

Патофизиологическое значение данного исследования связано с демонстрацией иммуноэндокринных особенностей, коррелирующих с психиатрическими нарушениями при АИТ. Исследование продемонстрировало, что ряд гормональных параметров (уровни пролактина, ТТГ, FT4) коррелируют с присутствием психиатрических нарушений при АИТ. В литературе есть данные о гиперпролактинемии при нелеченой шизофрении у пациентов обоего пола [17, 27]. Польские ученые установили связь между уровнем ТТГ и психотическими расстройствами [31]. Доказаны факты и влияния FT4 на биоэлектрические процессы, нейрогенез и нейрональную пластичность головного мозга [12].

Все это согласуется с нашими данными и ставит вопрос о собственных эффектах дисфункции этих эндокринных параметров при психотических расстройствах. В то же время нами не было установлено корреляции психических нарушений с титром АТ к тироидным антигенам, хотя об этом ранее сообщали японские ученые [30, 32]. Полученные данные свидетельствуют, что необходимы дальнейшие исследования по изучению иммуноэндокринных основ нарушений функции головного мозга при АИТ.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена достоверная связь ($p < 0,05$) между рядом иммуно-эндокринных параметров и некоторыми психиатрическими симптомами, а именно: между пониженным уровнем FT4 и такими психиатрическими симптомами, как фобии, раздражительность, дефицит внимания; между повышенным уровнем ТТГ и такими симптомами, как бред и генерализованная тревога; между

повышенным уровнем пролактина и психиатрическими симптомами (панические атаки, бред, генерализованная тревога).

2. Установлена достоверная связь ($p < 0,05$) между психиатрическими симптомами (бред, генерализованная тревога и дефицит внимания) и увеличенным объемом щитовидной железы.
3. Выявлена достоверная связь ($p < 0,05$) между симптомами гипотироза и лабораторными параметрами, а именно: между пониженным уровнем FT3 и сухостью локтей; между повышенным уровнем АТ к ТГ и снижением коленных рефлексов; между повышенным уровнем АТ к ТПО и такими симптомами гипотироза как снижение коленных рефлексов и сухость локтей.
4. Установлена достоверная связь ($p < 0,05$) между увеличенным объемом щитовидной железы и повышенным уровнем АТ к ТПО.

Работа выполнена в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации № 220 и договора 14.W03.31.0009 о выделении гранта Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, и содержит результаты научных исследований лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ, полученные при использовании Ресурсного центра развития молекулярных и клеточных технологий научного парка СПбГУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. – М.: МИА, 2011. – 541 с. [Ametov AS. Izbrannye lektzii po ehndokrinologii. Moscow: MIA; 2011. 541 p. (In Russ.)]
2. Антонова К.В. Психические расстройства в клинике эндокринных заболеваний // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. – № 26. – С. 1889. [Antonova KV. Mental disorders in the clinic of endocrine diseases. *Russian medical journal*. 2006;14(26):1889. (In Russ.)]
3. Белкин А.И. Психические нарушения при заболеваниях щитовидной железы (клиника, патогенез, лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1968. – 43 с. [Belkin AI. Mental disorders in diseases of the thyroid gland (clinic, pathogenesis, treatment). [dissertation abstract] Moscow; 1968. 43 p. (In Russ.)]
4. Гусова А.Б., Кашинский А.А. Энцефалопатия Хашимото — аутоиммунное заболевание головного мозга. – Харьков: ФЛП Кудлай В.В.; 2013. – 232 с. [Gusova AB, Kashinskiy AA. Ehntsefalopatiya Khashimoto — autoimmunnoe zabolevanie golovnogo

- mozga. Khar'kov: FLP Kudlay VV; 2013. 232 p. (In Russ.)]
5. Добржанская А.К. Психические и нейрофизиологические нарушения при эндокринных заболеваниях. – М.: Медицина, 1973. – 191 с. [Dobrzhanskaya AK. Psikhicheskie i neirofiziologicheskie narusheniya pri ehndokrinnnykh zabolevaniyakh. Moscow: Meditsina; 1973. 191 p. (In Russ.)]
 6. Дорофейкова М.В., Калашникова А.В., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Энцефалопатия Хасимото – клинические данные, механизмы развития // Труды Мариинской больницы. – 2012. – № 9. – С. 97–101. [Dorofeykova MV, Kalashnikova AV, Stroeve Yul, Churilov LP. Ehntsefalopatiya Khasimoto – klinicheskie dannye, mekhanizmy razvitiya. *Trudy Mariinskoy bol'nitsy*. 2012;(9):97–101. (In Russ.)]
 7. Селье Г. От мечты к открытию: как стать ученым / Пер. с англ. Н.И. Войсунской под ред. М.Н. Кондрашовой, И.С. Хорол. – М.: Прогресс, 1987. – 366 с. [Selye H. From dream to discovery: how to become a scientist. Translated from English N.I. Voiskunsaya ed. by M.N. Kondrashova, I.S. Khorol. Moscow: Progress; 1987. 366 p. (In Russ.)]
 8. Строев Ю.И., Фесенко Ю.А., Чурилов Л.П., Даниленко О.В. Гормонально-метаболические детерминанты человеческого поведения: стресс и психоневрологические нарушения // Уральский журнал психиатрии, наркологии и психотерапии. – 2014. – № 3. – С. 30–42. [Stroeve Yul, Fesenko YuA, Churilov LP, Danilenko OV. Gormonal'no-metabolicheskie determinanty chelovecheskogo povedeniya: stress i psikhonevrologicheskie narusheniya. *Ural'skiy zhurnal psikiatrii, narkologii i psikhoterapii*. 2014;(3):30–42. (In Russ.)]
 9. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. – СПб.: ЭЛБИ, 2004. – 384 с. [Stroeve Yul, Churilov LP. Ehndokrinologiya podrostkov. Saint Petersburg: ELBI; 2004. 384 p. (In Russ.)]
 10. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность // Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики / Под ред. И. Шенфельда, П.Л. Мерони, Л.П. Чурилова. – СПб.: ЭЛБИ-Медкнига, 2017. – С. 298–325. [Stroeve Yul, Churilov LP. Autoimmunnyi tireoidit Hashimoto, ego posledstviya i komorbidnost'. In: *Rukovodstvo po autoimmunnym zabolevaniyam dlya vrachei obshchei praktiki*. Ed. by I. Shenfel'd, P.L. Meroni, L.P. Churilov. Saint Petersburg: ELBI-Medkniga; 2017. P. 298–325. (In Russ.)]
 11. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Гипокальциемия и фобии в клинической картине аутоиммунного тиреоидита // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2011. – Т. 26. – № S1. – С. 239–240. [Stroeve Yul, Churilov LP. Gipokal'tsiemiya i fobii v klinicheskoj kartine avtoimmunnogo tireoidita. *The Siberian medical journal (Tomsk)*. 2011;26(S1):239–240. (In Russ.)]
 12. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Самый тяжелый элемент жизни (к 200-летию открытия йода) // Биосфера. – 2012. – Т. 4. – № 3. – С. 313–342. [Stroeve Yul, Churilov LP. The heaviest bioelement (on the 200th anniversary of the discovery of iodine). *Biosphere*. 2012;4(3):313–342. (In Russ.)]
 13. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Случай бесплодного брака, связанный с аутоиммунным тиреоидитом и клинически бессимптомной макроаденомой гипофиза (пролактиномой) // Клиническая патофизиология. – 2016. – Т. 22. – № 1. – С. 72–79. [Stroeve Yul, Churilov LP. A case of infertile marriage related to autoimmune thyroiditis and clinically latent pituitary macroadenoma (prolactinoma). *Clinical pathophysiology*. 2016;22(1):72–79. (In Russ.)]
 14. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Калашникова А.В. Психиатрические маски гипотироза // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26. – № S1. – С. 240. [Stroeve Yul, Churilov LP, Kalashnikova AV. Psychiatric masks of hypothyroidism. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. 2011; 26(Suppl. 1):240. (In Russ.)]
 15. Целибеев Б.А. Психические нарушения при эндокринных заболеваниях. – М.: Медицина, 1966. – 206 п. [Tselibeev BA. Psikhicheskie narusheniya pri ehndokrinnnykh zabolevaniyakh. Moscow: Meditsina; 1966. 206 p. (In Russ.)]
 16. Юнилайнен О.А., Доровских И.В. Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23. – № 1. – С. 100–106. [Yunilainen OA, Dorovskikh IV. Hyperprolactinemia caused by the use of neuroleptics. *Social and clinical psychiatry*. 2013;23(1):100–106. (In Russ.)]
 17. Albayrak Y, Beyazyüz M, Beyazyüz E, Kuloğlu M. Increased serum prolactin levels in drug-naïve first-episode male patients with schizophrenia. *Nord J Psychiatry*. 2014;68(5):341–346. <https://doi.org/10.3109/08039488.2013.839739>.
 18. Asher R. Myxoedematous madness. *Br Med J*. 1949;2(4627):555–562. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4627.555>.
 19. Brain L, Jellinek E, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*. 1966;2(7462):512–514. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92876-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92876-5).
 20. Canton A, de Fabregas O, Tintore M. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci*. 2000;176(1):65–69. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00302-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00302-6).
 21. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoim-

- mune thyroiditis. *Arch Neurol*. 2006;63(2):197-202. doi: 10.1001/archneur.63.2.197.
22. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol*. 2003;60(2):164-171. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.2.164>.
 23. Churilov LP, Sobolevskaia PA, Stroeve YI. Thyroid gland and brain: enigma of hashimoto's encephalopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101364. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101364>.
 24. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci*. 2004;217(2):165-168. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.09.007>.
 25. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18(1):14-20. <https://doi.org/10.1176/jnp.18.1.14>.
 26. Matsunaga A, Yoneda M. [Anti-NAE autoantibodies and clinical spectrum in Hashimoto's encephalopathy. (In Japanese)]. *Rinsho Byori*. 2009;57(3):271-278.
 27. Petrikis P, Tigas S, Tzallas AT, et al. Prolactin levels in drug-naive patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016;20(3):165-169. <https://doi.org/10.1080/13651501.2016.1197274>.
 28. Snyder PJ, Jacobs LS, Utiger RD, Daughaday WH. Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest*. 1973;52(9):2324-2329. <https://doi.org/10.1172/JCI107421>.
 29. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2009;16(3):503-507. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0991>.
 30. Uchida Y, Kato D, Adachi K, et al. Passively acquired thyroid autoantibodies from intravenous immunoglobulin in autoimmune encephalitis: Two case reports. *J Neurol Sci*. 2017;383:116-117. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.002>.
 31. Wysokiński A, Kłoszewska I. Level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in patients with acute schizophrenia, unipolar depression or bipolar disorder. *Neurochem Res*. 2014;39(7):1245-1253. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1305-3>.
 32. Yoneda M, Fujii A, Ito A, et al. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol*. 2007;185(1-2):195-200. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.01.018>.

◆ Информация об авторах

Полина Анатольевна Соболевская — научный сотрудник, лаборатория мозаики аутоиммунитета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: dr.polinasobolevskaia@bk.ru.

Борис Владимирович Андреев — д-р мед. наук, профессор, СПбГБУ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кашенко», Ленинградская область, с. Никольское. E-mail: bandreev1947@list.ru.

Антон Николаевич Гвоздецкий — аспирант, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: comisora@yandex.ru.

Анастасия Александровна Долина — студентка, лаборант-исследователь, лаборатория мозаики аутоиммунитета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: dolinanast.357@mail.ru.

Анна Михайловна Степochкина — студентка, лаборант-исследователь, лаборатория мозаики аутоиммунитета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; старший лаборант-исследователь, ИЭФБ РАН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург. E-mail: annastepochkina23.11@mail.ru.

Юрий Иванович Строев — канд. мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru.

◆ Information about the authors

Polina A. Sobolevskaia — Researcher, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.polinasobolevskaia@bk.ru.

Boris V. Andreev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, P.P. Kaschenko 1st City Mental Hospital, Nikolskoe, Leningrad Region, Russia. E-mail: bandreev1947@list.ru.

Anton N. Gvozdetskiy — Graduate Student, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: comisora@yandex.ru.

Anastasia A. Dolina — Student, Research Assistant, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dolinanast.357@mail.ru.

Anna M. Stepochkina — Student, Research Assistant, Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Senior research assistant, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: annastepochkina23.11@mail.ru.

Yurii I. Stroevev — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Владимир Иосифович Утехин — канд. мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; доцент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: utekhin44@mail.ru.

Тамара Викторовна Федоткина — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; доцент, кафедра гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: t.v.fedotkina@gmail.com.

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

◆ Information about the authors

Vladimir J. Utekhin — MD, PhD, Associate Professor, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: utekhin44@mail.ru.

Tamara V. Fedotkina — PhD, Leading Researcher, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; PhD, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: t.v.fedotkina@gmail.com.

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



СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК У МОЛОДОГО МУЖЧИНЫ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

© Е.В. Тимофеев, О.Р. Голубева, В.А. Исаков, Е.В. Вютрих

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

Для цитирования: Тимофеев Е.В., Голубева О.Р., Исаков В.А., Вютрих Е.В. Случай тяжелого поражения сердца и почек у молодого мужчины с системной красной волчанкой // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 69–75. <https://doi.org/10.17816/PED11469-75>

Поступила: 11.06.2020

Одобрена: 15.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Системные аутоиммунные заболевания остаются сложной проблемой для специалистов различных профилей. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в диагностике и лечении, встречаемость этих заболеваний в настоящее время неуклонно растет. В первую очередь это связано с полиорганным поражением, требующим взвешенного подхода к выбору метода лечения больного с учетом функционального состояния различных органов и систем. Так, в частности, системная красная волчанка (СКВ), занимающая лидирующее место в структуре ревматологической патологии, часто протекает с поражением почек, сердечно-сосудистой системы, гематологическими нарушениями. При этом большая часть исследований основана на изучении СКВ у женщин, тогда как мужской пол признается фактором неблагоприятного исхода и тяжелого течения заболевания. В статье рассмотрены варианты поражения сердца в рамках системного процесса, а также представлен клинический случай СКВ высокой активности у молодого мужчины с терминальным поражением почек, панкардитом с формированием тяжелой митральной недостаточности, панцитопенией. Затронуты аспекты ведения больного с тяжелым клапанным пороком сердца, нуждающегося в проведении заместительной почечной терапии на фоне медикаментозной иммуносупрессии, возможности коррекции клапанной недостаточности. Сочетание терминальной почечной недостаточности и поражения сердца у молодого мужчины в приводимом клиническом случае являет собой пример мультидисциплинарной проблемы лечения СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка; полисистемное поражение; панкардит; митральная недостаточность.

CASE OF SEVERE HEART AND KIDNEY DAMAGE IN A YOUNG MAN WITH SYSTEMIC RED LUPUS

© E.V. Timofeev, O.R. Golubeva, V.A. Isakov, E.V. Vyutrikh

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

For citation: Timofeev EV, Golubeva OR, Isakov VA, Vyutrikh EV. Case of severe heart and kidney damage in a young man with systemic red lupus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):69-75. <https://doi.org/10.17816/PED11469-75>

Received: 11.06.2020

Revised: 15.07.2020

Accepted: 26.08.2020

Systemic autoimmune diseases remain a complex problem for specialists of different profiles. Despite some progress in their diagnosis and treatment, the incidence of these diseases is now steadily increasing. This is primarily due to polyorganic lesion, which requires a balanced approach to the choice of treatment of the patient, taking into account the functional condition of different organs and systems. Thus in particular systemic lupus erythematosus, which occupies a leading place in the structure of rheumatological pathology, often occurs with kidneys damage, cardiovascular system, hematological disorders. Most studies are based on the systemic lupus erythematosus in women, while the male sex is recognized as a factor of adverse outcomes and severe course of the disease. The article covers the peculiarities of the course of systemic lupus erythematosus in men, considered the variants of heart affection within the systemic process, and also presents a clinical case of systemic lupus erythematosus of high activity in a young man with terminal kidney affection, pancarditis with formation of severe mitral insufficiency, pancytopenia. The aspects of the management of a patient with severe valve disease of the heart in need of renal replacement therapy against the background of drug immunosuppression, the possibility of correction of valve disease. The combination of terminal renal failure and heart failure in a young man in the clinical case cited is an example of the multidisciplinary problem of treating systemic lupus erythematosus.

Keywords: systemic lupus erythematosus; polysystemic lesion; pancarditis; mitral insufficiency.

ВВЕДЕНИЕ

Частота аутоиммунных заболеваний в последнее время неуклонно растет, что связано как с совершенствованием лабораторной диагностики, так и с истинным увеличением их распространенности [7]. Особенностью аутоиммунных заболеваний является полисистемность поражения, которая затрудняет клиническую диагностику и подбор терапии. К наиболее распространенным и изученным аутоиммунным заболеваниям можно отнести системную красную волчанку (СКВ), характеризующуюся гетерогенностью серологических и клинических проявлений [3]. Наиболее часто при СКВ обнаруживают поражения кожи, суставов, почек, нервной системы и гематологические нарушения, и на вовлечении этих систем основаны современные алгоритмы диагностики этого заболевания [1, 5, 6, 19].

Заболевание в 10 раз реже выявляют у мужчин, но как правило оно протекает более тяжело [12, 18]. Поражение почек у таких больных нередко принимает злокачественный характер с быстрым развитием терминальной почечной недостаточности, которая занимает одно из лидирующих мест в структуре летальности [2, 13]. У мужчин, страдающих СКВ, также отмечается более частое развитие инфекционных осложнений и сердечно-сосудистых событий [13]. Так, ряд авторов расценивает СКВ как самостоятельный фактор риска прогрессирования атеросклероза и ишемической болезни сердца [11, 15].

Одним из диагностических критериев СКВ является перикардит, встречающийся у четверти больных, а бессимптомный перикардальный выпот — более чем у половины [4, 22, 27]. В редких случаях перикардальный выпот массивен и приводит к тампонаде сердца [20]. Частота диагностируемого у пациентов волчаночного миокардита по разным оценкам колеблется в пределах от 1,5 до 10 %, в большинстве случаев поражение миокарда протекает субклинически, в то время как по данным аутопсии обнаруживается более чем у половины больных [9, 14, 26]. Между тем развитие миокардита у больных СКВ часто приводит к сердечной недостаточности [24]. Характерным проявлением поражения эндокарда у больных СКВ является асептический эндокардит Либмана – Сакса с появлением характерных вегетаций на клапанах и папиллярных мышцах. Эндокардит может протекать скрыто или малосимптомно, но может приводить к тяжелым осложнениям — тромбозам, присоединению вторичной инфекции или формированию клапанного порока сердца. Наиболее часто поражается митральный клапан с формированием умеренной или тяжелой митральной недостаточности [14, 17].

При этом механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при СКВ остаются все еще малоизученными. Известно, что в патогенезе поражения сердца при СКВ участвуют аутоиммунные реакции, циркуляция и отложение иммунных комплексов в эндотелии и в миокарде, а также эндотелиальная дисфункция [16]. Вторичный антифосфолипидный синдром, часто выявляемый у пациентов с СКВ, может играть существенную роль в развитии тромбозов коронарных артерий и васкулопатии мелких сосудов миокарда [21]. Определенный вклад в поражение сердца вносит также длительный прием цитостатиков и системных глюкокортикостероидов.

Неодинаково мнение различных исследователей на тактику ведения сформировавшегося порока сердца. С одной стороны, в литературных источниках есть указания на то, что адекватная консервативная иммуносупрессивная терапия может способствовать восстановлению функции пораженного клапана [25], тогда как хирургическое вмешательство иногда способствует активации системного процесса [23]. С другой — отдаленные результаты протезирования митрального клапана у таких пациентов представляются благоприятными [8, 10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 33 года, госпитализирован по экстренным показаниям в нефрологическое отделение Городской Мариинской больницы. Основными жалобами на момент госпитализации были прогрессирующая общая слабость, одышка при минимальной физической нагрузке, фебрильная лихорадка. В анамнезе: с детства атопический дерматит с ранее частыми, а в течение последних 10 лет редкими обострениями, по поводу которых периодически применялись топические стероиды. За 6 мес. до госпитализации впервые дома при случайном измерении артериального давления однократно зафиксирована артериальная гипертензия 150/120 мм рт. ст. За месяц до поступления в стационар отмечал появление тошноты, многократного жидкого стула без повышения температуры тела; лечился самостоятельно — принимал энтеросорбенты, симптомы купированы в течение 5 дней. В дальнейшем в течение 3 нед. пациент стал отмечать постепенное нарастание общей слабости, появление одышки, связанной с бытовыми физическими нагрузками. Болей в суставах, лихорадки, болевого синдрома в области сердца в тот период не было. Родственниками замечено снижение критики больного к собственному состоянию. В течение недели до госпитализации появилась лихорадка до 39,0 °С.

При поступлении в стационар состояние расценено как тяжелое и пациент был помещен в отделение интенсивной терапии. Объективно отмечена резкая бледность и сухость кожных покровов. Температура тела 38,8 °С. В легких определялось ослабление везикулярного дыхания, в большей степени выраженное в базальных отделах. Перкуторно левая граница сердца в пятом межреберье на 1 см латеральнее левой среднелуничной линии. На верхушке сердца ослаблен I тон, там же выслушивался систолический шум без проведения, акцент II тона над аортой. Артериальное давление 170/110 мм рт. ст. На вторые сутки нахождения в стационаре на скулах и переносице появились эритематозные высыпания.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови выявлена анемия тяжелой степени (гемоглобин 61 г/л), панцитопения (тромбоциты $107 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоциты $3,96 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты $2,05 \cdot 10^{12}/\text{л}$). В биохимическом анализе крови — высокая азотемия (уровень креатинина 1175 мкмоль/л, мочевины 52,5 ммоль/л), электролитные нарушения в виде умеренных гиперкалиемии и гипонатриемии, а также выраженное снижение уровня общего кальция и гиперфосфатемия, уровень С-реактивного белка составлял 43,4 мг/л. Также отмечалось значительное снижение альбумина и общего белка плазмы крови, гиперурикемия, уровень сывороточного железа составлял 1,8 ммоль/л. В анализе мочи зафиксировано снижение удельного веса и протеинурия, в моче осадке — эритроцитурия (512 кл/мкл), лейкоцитурия (144 кл/мкл), цилиндрурия (единичные гиалиновые цилиндры). При этом диурез был сохранен и достигал 1600 мл в сутки.

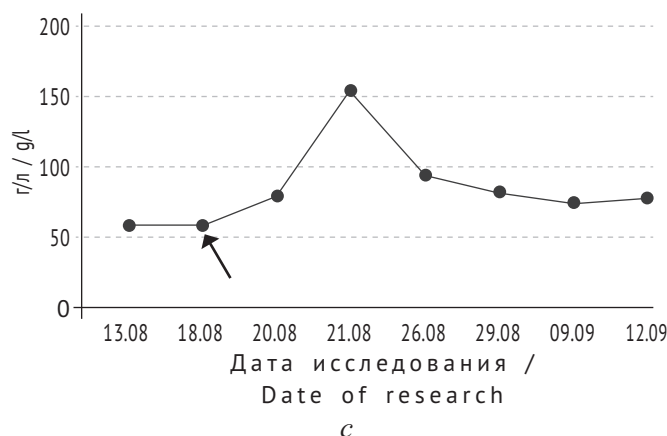
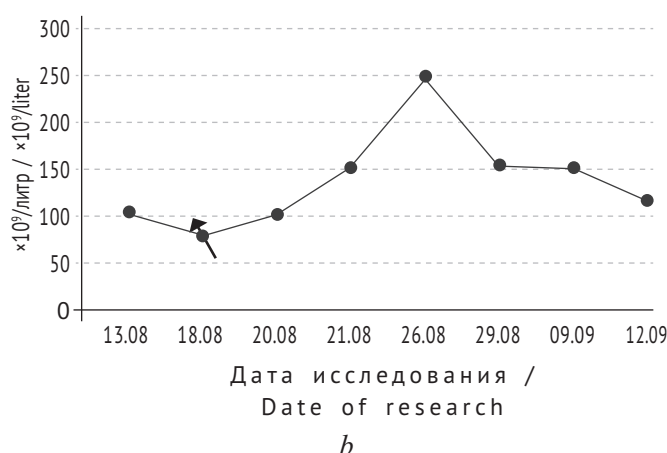
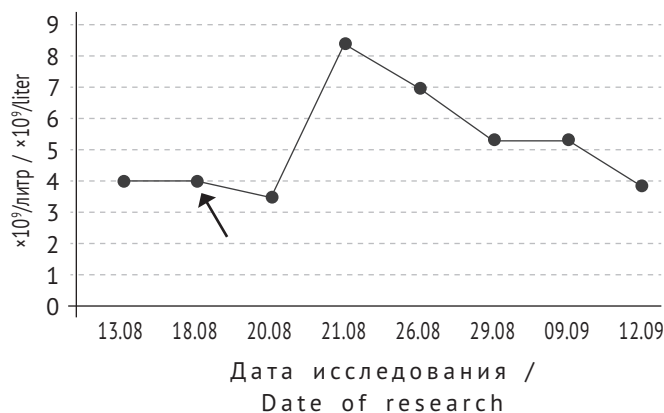
По данным компьютерной томографии органов грудной клетки определялась двусторонняя полисегментарная интерстициальная инфильтрация в легких, выпот в обоих плевральных синусах. По данным ультразвукового исследования — умеренная гепатоспленомегалия. Выявлено резкое снижение паренхиматозного почечного кровотока при нормальных размерах почек и толщине паренхимы.

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении на фоне синусовой тахикардии с частотой сердечных сокращений 120 в 1 мин регистрировались нарушения процессов реполяризации в области боковой стенки левого желудочка. По данным эхокардиографии, у пациента имел место перикардиальный выпот (максимальное расхождение листков перикарда 5 мм), выявлена диффузная гипокинезия гипертрофированного миокарда (межжелудочковая перегородка 16 мм, толщина задней стенки 16 мм) со снижением фракции выброса левого желудочка (по Simpson — 37 %) и митральная регургитация II степени.

Принимая во внимание все имеющиеся данные, у пациента был заподозрен системный процесс с вовлечением почек, сердца и легких, а также системы крови. Выполнено иммунологическое обследование — обнаружены антинуклеарный фактор в высоком титре и высокая концентрация антител к двуспиральной ДНК, являющиеся достоверными иммунологическими маркерами СКВ. Также обращено внимание на выраженное снижение фракции C_3 комплемента и общей гемолитической способности сыворотки, обусловленное активацией комплемента по классическому пути, что также характерно для этого заболевания (см. таблицу).

Данные иммунологического обследования пациента с системной красной волчанкой до начала патогенетической терапии
Data of immunological examination of a patient with systemic lupus erythematosus before the start of pathogenetic therapy

Показатель / Indicator	У пациента / In patients	Норма / Normal value
Антитела к цитоплазме нейтрофилов / Antibodies to the neutrophil cytoplasm	<1 : 40	<1 : 40
Антитела к базальной мембране клубочков / Antibodies to the glomerular basement membrane of the kidneys	11,95 Ед/мл / RU/ml	<20 Ед/мл / RU/ml
Антинуклеарный фактор / Antinuclear factor	1 : 5120	< 1 : 160
Антитела к двуспиральной ДНК класса IgG / Antibodies to double-stranded DNA IgG class	298,64 МЕ/мл / IU/ml	<50 МЕ/мл / IU/ml
Антитела к кардиолипину класса IgG / Antibodies to cardiolipin IgG class	2,31 Ед/мл / GPL-U/ml	<12 Ед/мл / GPL-U/ml
Антитела к кардиолипину класса IgM / Antibodies to cardiolipin IgM class	2,39 Ед/мл / MPL-U/ml	<12 Ед/мл / MPL-U/ml
Концентрация C_3 комплемента / Concentration of the C_3 component of the complement	0,51 г/л / g/l	0,75–1,65 г/л / g/l
Концентрация C_4 -компонента комплемента / Concentration of the C_4 component of the complement	0,12 г/л / g/l	0,13–0,54 г/л / g/l
Общая гемолитическая способность комплемента / The total hemolytic capacity of complement	19,20 Ед/мл / U/ml	42–129 Ед/мл / U/ml



Динамика клинического анализа крови пациента с системной красной волчанкой на фоне патогенетической терапии (13.08 – 12.09): а – лейкоциты; б – тромбоциты; с – гемоглобин. Стрелкой указана дата начала патогенетической терапии

Dynamics of clinical blood analysis of a patient with systemic lupus erythematosus against the background of pathogenetic therapy: a – leucocytes; b – thrombocytes; c – hemoglobin. The arrow indicates the start date of pathogenetic therapy

Согласно критериям SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012) у пациента зафиксировано 6 клинических (высыпания на скулах, полисерозит, поражение почек, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и 3 иммунологических (высокое содержание антинуклеарного фактора и антител к двуспиральной ДНК, снижение концентрации C_3 комплемента) критерия, что является достаточным для подтверждения диагноза СКВ. По результатам морфологического исследования биоптата у пациента верифицировано СКВ-ассоциированное поражение почек в виде волчаночного нефрита класса IV–V (гистологически как диффузный пролиферативный эндо- и экстракапиллярный, активный, склерозирующий, мембранозный гломерулонефрит). При этом определялись клеточные, фиброзно-клеточные и фиброзные полулуния в соотношении 1 : 2 : 5 в 24 % клубочков, полный гломерулосклероз — в 42 % клубочков, тубуло-интерстициальный фиброз составил 60 %. Степень активности и хронизации процесса — высокая. Имела место гистологическая картина тяжелой вторичной тромботической микроангиопатии и васкулита. Описанная гистологическая картина соответствует быстро прогрессирующему волчаночному нефриту.

Тяжесть состояния больного определялась быстрым снижением функции почек, тяжелыми гематологическими нарушениями, а также выраженной сердечной недостаточностью, обусловленной вовлечением всех оболочек сердца в системный процесс.

С целью протезирования функции почек в первые сутки нахождения в стационаре больному начата заместительная почечная терапия гемодиализом на временном сосудистом доступе. После верификации диагноза инициирована патогенетическая терапия первой линии — выполнено пульсовое введение 1000 мг метилпреднизолона внутривенно в течение 3 дней с последующим переходом на пероральный прием 48 мг таблетированного Метипреда. Также выполнялись внутривенные инфузии циклофосфамида в режиме 400 мг 1 раз в 2 нед. (суммарно 1200 мг), получал гидроксихлорохин в дозе 400 мг в сутки. После начала патогенетического лечения отмечалось улучшение лабораторных и инструментальных показателей — уменьшение выраженности гематологических нарушений (см. рисунок), снижение азотемии, нормализация уровня С-реактивного белка. При повторных рентгенологических исследованиях отмечался регресс инфильтративных изменений в легких, резорбция плеврального выпота, в том числе по данным УЗИ.

Несмотря на некоторое уменьшение одышки и нормализацию температуры тела, через 2 нед.

от момента поступления в стационар после проведения двух последовательных сеансов плазмообмена у пациента появились выраженные периферические отеки до уровня нижней трети бедер. На ЭКГ в динамике отмечалось урежение синусового ритма до 90 уд/мин с улучшением процессов реполяризации, зарегистрировано транзитное удлинение интервала $Q-T$ до 520 мс. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне синусового ритма в течение всего времени наблюдения зарегистрировано удлинение электрической систолы желудочков ($Q-T_c > 450$ мс) в течение 40 % анализируемого времени и транзитная АВ-блокада I степени ($P-Q_{max}$ 234 мс). По данным повторных ЭхоКГ, на фоне увеличения фракции выброса левого желудочка (с 30 до 47 %) определялась отрицательная клапанная динамика в виде появления дефекта передней створки митрального клапана с нарастанием митральной недостаточности со II до III степени. Прогрессирование поражения клапанного аппарата и увеличение объема регургитации из левого желудочка в левое предсердие при этом не позволяло расценивать повышение фракции выброса как признак улучшения системной гемодинамики. Пациент был консультирован кардиохирургом — показаний к экстренной хирургической коррекции митральной недостаточности не выявлено.

Через 6 нед. от начала патогенетической терапии начато снижение дозировки принимаемого Метипреда. Пульсовое введение циклофосфида заменено на пероральный прием в дозе 2000 мг в сутки микофенолата мофетила. Продолжена терапия гидроксихлорохином в прежней дозировке. Из кардиотропной терапии получал метопролол по 50 мг в сутки, назначен прием торасемида по 5 мг в сутки, с целью коррекции гипертензии — моксонидин в дозе 0,4 мг в сутки. Продолжал получать сеансы гемодиализа в режиме 3 раза в неделю по 4 ч. В качестве постоянного сосудистого доступа для пациента, продолжающего оставаться диализ-зависимым, был выбран перманентный центральный венозный катетер. Возможность формирования артерио-венозной фистулы была ограничена ввиду тяжести поражения сердца. Пациент был выписан под амбулаторное наблюдение по месту жительства. При амбулаторном контроле уровень антител к двуспиральной ДНК через 8 нед. от начала лечения составил 21,12 МЕ/мл (снижение в 13 раз), титр антинуклеарного фактора 1 : 160 (снижение в 32 раза).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

К особенностям представленного клинического случая СКВ следует отнести тяжелое полисистем-

ное поражение с преимущественным вовлечением сердца и почек у молодого мужчины, выявленное уже в дебюте заболевания.

Морфологическая картина в биоптате почечной ткани указывает на необратимое и терминальное поражение почек — практически отсутствует гломерулярный резерв, преобладают фиброзные полулуния в пораженных клубочках, высока степень интерстициального фиброза. При этом необходимость проведения процедур гемодиализа с использованием перманентного венозного катетера на фоне иммуносупрессивной терапии у пациента с тяжелым волчаночным кардитом и сформированной митральной недостаточностью значительно повышает риск присоединения инфекционного эндокардита.

Открытым остается вопрос необходимости и сроков проведения хирургической коррекции порока сердца. Четкие показания и согласованные алгоритмы коррекции клапанной недостаточности на фоне волчаночного эндокардита в настоящее время отсутствуют.

В целом, крайне высокая степень активности волчаночного процесса с развитием тяжелого полиорганного поражения, несмотря на некоторый регресс клинических проявлений на фоне лечения, делает прогноз в данном клиническом случае сомнительным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б., и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 6 S5. – С. 2–24. [Zemtsovskiy EV, Anastas'eva VG, Belan YuB, et al. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noi tkani. Rossiiskie rekomendatsii. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;8(6 S5):2-24. (In Russ.)]
2. Ключкина Н.Г., Ведерникова Е.А., Ломанова Г.В. Особенности системной красной волчанки у мужчин: описание случаев и данные литературы // Современная ревматология. – 2013. – Т. 7. – № 4. – С. 26–32. [Klyukvina NG, Vedernikova EA, Lomanova GV. Specific features of systemic lupus erythematosus in males: case reports and literature data. *Sovremennaya revmatologiya*. 2013;7(4):26-32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2435>.
3. Кучинская Е.М., Часнык В.Г., Костик М.М. Системная красная волчанка у детей: применение формализованных методов описания течения и исхода заболевания в ретроспективном исследовании // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. 35–43. [Kuchinskaya EM, Chasnyk VG, Kostik MM. Measures in assessment of

- pediatric systemic lupus erythematosus: an experience of retrospective observational study. *Pediatr.* 2017;8(5):35-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PED8535-43>.
4. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Особенности ЭКГ покоя у юношей с марфаноидной внешностью // Университетский терапевтический вестник. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 14–19. [Timofeev EV, Zemtsovsky EV. ECG features remain in young people with marfanoid habitus. *University therapeutic journal.* 2019;1(1):14-19. (In Russ.)]
 5. Утвержденные АРР в 2013 г. Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии» с дополнениями от 2016 года. [Utverzhdennye ARR v 2013 g. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po "revmatologii" s dopolneniyami ot 2016 goda. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. Ссылка активна на 12.08.2020.
 6. Хакбердиева М.С. Современные взгляды на классификацию, патогенез и лечение системной красной волчанки // Российские биомедицинские исследования. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 20–30. [Khakberdieva MS. Modern views on classification, pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Russian biomedical research.* 2019;4(1):20–30. (In Russ.)]
 7. Шадуро Д.В., Белоглазов В.А., Петров А.В., Алиев К.А. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика системной красной волчанки по данным территориального регистра // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 2. – С. 140–147. [Shaduro DV, Beloglazov VA, Petrov AV, Aliev KA. Modern clinical and epidemiological characteristic of systemic lupus erythematosus based on the data of the territorial registry. *Clinical medicine (Russian journal).* 2017;95(2):140-147. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-2-140-147>.
 8. Akhlaq A, Ali TA, Fatimi SH. Mitral valve replacement in systemic lupus erythematosus associated Libman-Sacks endocarditis. *J Saudi Heart Assoc.* 2016;28(2):124-126. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2015.09.003>.
 9. Bharath G, Kumar P, Makkar N, et al. Wig N. Mortality in systemic lupus erythematosus at a teaching hospital in India: A 5-year retrospective study. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(7):2511-2515. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_362_19.
 10. Bouma W, Klinkenberg TJ, van der Horst IC. Mitral valve surgery for mitral regurgitation caused by Libman-Sacks endocarditis: a report of four cases and a systematic review of the literature. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:13. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-13>.
 11. Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: nationwide study in Spain from the RELESSER registry. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(29): e1183. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001183>.
 12. Falasinnu T, Chaichian Y, Simard JF. Impact of sex on systemic lupus erythematosus-related causes of premature mortality in the United States. *J Womens Health (Larchmt).* 2017;26(11):1214-1221. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6334>.
 13. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus.* 2005;14(12):938-496. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu22450a>.
 14. Jia E, Geng H, Liu Q, et al. Cardiac manifestations of Han Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Ir J Med Sci.* 2019;188(3):801-806. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1934-7>.
 15. Lim SY, Bae EH, Han KD, et al. Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cardiovascular disease: a nationwide, population-based study in Korea. *Lupus.* 2018;27(13):2050-2056. <https://doi.org/10.1177/0961203318804883>.
 16. Mak A, Kow NY, Schwarz H, et al. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus – a case-control study and an updated meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep.* 2017;7(1):7320. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07574-1>.
 17. Mohamed AA, Hammam N, El Zohri MH, Gheita TA. Cardiac manifestations in systemic lupus erythematosus: clinical correlates of subclinical echocardiographic features. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2437105. <https://doi.org/10.1155/2019/2437105>.
 18. Pamuk ON, Balci MA, Donmez S, Tsokos, GC. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Thrace, 2003-2014: A 12-year epidemiological study. *Lupus.* 2016;25(1):102-109. <https://doi.org/10.1177/0961203315603141>.
 19. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>.
 20. Rosenbaum E, Krebs E, Cohen M, et al. The spectrum of clinical manifestations, outcome and treatment of pericardial tamponade in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study and literature review. *Lupus.* 2009;18(7):608-612. <https://doi.org/10.1177/0961203308100659>.
 21. Ruiz D, Oates JC, Kamen DL. Antiphospholipid antibodies and heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci.* 2018;355(3):293-298. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.07.007>.
 22. Ryu S, Fu W, Petri MA. Associates and predictors of pleurisy or pericarditis in SLE. *Lupus Sci Med.* 2017;4(1): e000221. <https://doi.org/10.1136/lupus-2017-000221>.

23. Samura T, Toda K, Yoshioka D, et al. Libman-Sacks endocarditis due to systemic lupus erythematosus activation after mitral valve plasty. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(2): e109-e111. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.01.073>.
24. Tanwani J, Tselios K, Gladman DD, et al. Lupus myocarditis: a single center experience and a comparative analysis of observational cohort studies. *Lupus*. 2018;27(8):1296-1302. <https://doi.org/10.1177/0961203318770018>.
25. Thomas G, Aubart CF, Chiche L, et al. Lupus Myocarditis: Initial presentation and longterm outcomes in a multicentric series of 29 patients. *J Rheumatol*. 2017;44(1):24-32. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160493>.
26. Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2002;113(5):419-423. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01223-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01223-8).
27. Zhao J, Bai W, Zhu P, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry VII: prevalence and clinical significance of serositis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(6):652-657. <https://doi.org/10.1177/0961203315625460>.

◆ Информация об авторах

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

Ольга Рустамовна Голубева — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 12golubevaolga@gmail.com.

Владимир Анатольевич Исаков — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vlisak@mail.ru.

Елена Валентиновна Вютрих — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 273evv6456@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

Olga R. Golubeva — Assistant Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg. E-mail: 12golubevaolga@gmail.com.

Vladimir A. Isakov — MD, PhD, Associate Professor, Head Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vlisak@mail.ru.

Elena V. Vyutrikh — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 273evv6456@mail.ru.



НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

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

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

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

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

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

Авторы:

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

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

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafpk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕЖИВАНИЯ ПОЖИЛЫМИ ПАЦИЕНТАМИ КРИЗИСА, СВЯЗАННОГО С АМПУТАЦИЕЙ СТОПЫ

© А.К. Кутькова¹, М.В. Земляных²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Кутькова А.К., Земляных М.В. Особенности переживания пожилыми пациентами кризиса, связанного с ампутацией стопы // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 77–84. <https://doi.org/10.17816/PED11477-84>

Поступила: 04.06.2020

Одобрена: 14.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Статья посвящена исследованию особенностей переживания кризиса, связанного с ампутацией стопы, пожилыми пациентами. Исследованы 31 пациент в возрасте 59–73 лет с угрозой ампутации стопы, находящимися на стационарном лечении на этапе реконструктивных операций. Вторую группу составили 32 пациента в возрасте 59–73 лет, перенесшие ампутацию стопы не менее 7 дней назад, проходящие послеоперационную реабилитацию в условиях стационара. Методы исследования: эмпирические (беседа, анкетирование, тестирование). Сравнение показателей, полученных в ходе эмпирического исследования, показало ряд различий в исследуемых группах, а именно, лица пожилого возраста с угрозой ампутации стопы чаще испытывают негативные эмоциональные переживания, используют неадаптивные копинг-стратегии, имеют более высокие показатели выраженности дисфункциональных установок, отмечают неудовлетворенность собственным телом и соотносят негативные эмоциональные переживания с нижними конечностями, особенно стопами. Пациенты с ампутированной стопой по сравнению с пациентами с угрозой ампутации стопы чаще испытывают положительные эмоции, отмечают менее выраженные болевые ощущения, используют психологическую защиту «интеллектуализация», реже отмечают неудовлетворенность телом в целом и проецируют весь спектр эмоций в области головы. Представлены результаты апробации и проверки эффективности психокоррекционной программы оптимизации психоэмоционального состояния пациентов с угрозой ампутации стопы.

Ключевые слова: психологический кризис; ампутация; пожилые люди; психологическая коррекция.

FEATURES OF EXPERIENCE OF CRISIS ASSOCIATED WITH FOOT AMPUTATION BY THE ELDERLY PATIENTS

© А.К. Kut'kova¹, M.V. Zemlianykh²

¹ St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Kut'kova AK, Zemlianykh MV. Features of experience of crisis associated with foot amputation by the elderly patients. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):77-84. <https://doi.org/10.17816/PED11477-84>

Received: 04.06.2020

Revised: 14.07.2020

Accepted: 26.08.2020

The article is devoted to the study of the features of experiencing a crisis associated with amputation of the foot by the elderly patients. The aim of the research was to study the characteristics of elderly patients experiencing a crisis associated with amputation of the foot. We studied 31 patients with the threat of foot amputation at the age of 59–73 years, who were hospitalized at the stage of reconstructive operations. The second group consisted of 32 patients aged 59–73 years who underwent amputation of the foot at least 7 days ago undergoing postoperative rehabilitation in the in-patient department of the hospital. Research methods: empirical (conversation, questioning, testing). A comparison of the indicators obtained during an empirical study revealed that elderly people with the risk of foot amputation are more likely to experience negative emotional experiences than elderly people with an amputated foot, use non-adaptive coping strategies, and have higher severity of dysfunctional beliefs, note dissatisfaction with one's own body and correlate negative emotional experiences with the

lower limbs, especially the feet. Compared to patients with the threat of foot amputation, patients with amputated foot are more likely to experience positive emotions, note less pronounced pain, use such psychological defense as intellectualization, note less dissatisfaction with their own body and project the entire spectrum of emotions in the head area. The results of testing and verifying the effectiveness of the program of psychological support for optimizing the psycho-emotional state of patients with the threat of foot amputation are presented.

Keywords: psychological crisis; amputation; elderly people; psychological support program.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с развитием медицины и улучшением качества жизни во многих странах продолжительность жизни человека постоянно растет. Вместе с тем такие заболевания, как сахарный диабет и нарушения сердечно-сосудистой системы, неумолимо молодеют. Количество людей, страдающих этими недугами, а также длительность заболевания увеличиваются. На начальных этапах своего развития они не доставляют большого дискомфорта больному, а может и вовсе не восприниматься всерьез. Но, к сожалению, прогрессирование выше-названных заболеваний, особенно при отсутствии соответствующего лечения, неизбежно приводит к ухудшению общего состояния здоровья человека и снижению качества его жизни, а на последних своих этапах они могут представлять угрозу жизни человека. Одним из возможных последствий данных заболеваний является ампутация конечности [2, 4].

К счастью, современные методы диагностики (ангиография) и лечения данных патологий, в особенности выполнение реконструктивных операций по восстановлению кровотока, позволяют снизить уровень ампутации. Так, на профильных отделениях, занимающихся лечением описанных осложнений, самой частой операцией ампутации является ампутация пальцев или ампутации на уровне стопы. Еще 10 лет назад считалось удачей, если подобным пациентам удалось сохранить колено [9].

Однако о какой высоте ампутации мы бы не говорили, она все равно остается хирургическим вмешательством, в результате которого человек теряет часть своего тела. Пациенты, перенесшие ампутацию, переживают утрату и кризис потери физической целостности [5, 6]. Психическое состояние человека, который перенес ампутацию, можно отнести к категории острого горя. Факт ампутации переживается как личная трагедия, приводит к пересмотру отношения к себе, изменению самооценки, утрате трудоспособности, необходимости находить новую социальную нишу, так как происходит изменение социального статуса человека. Для многих людей ампутация ставит крест на карьере и нередко приводит к утрате смысла существования [7]. В.В. Николаева отмечает, что ситуация развития человека в условиях хронической

соматической болезни характеризуется экстремальностью, опасностью для жизни, эмоциональной насыщенностью и потому может спровоцировать ситуационно-обусловленный кризис развития [5, 6]. Источником посттравматического кризиса является также тяжелое физическое состояние, постоянные ноющие боли, утрата двигательных функций. Несмотря на то что восстановление функций ходьбы при низких ампутациях происходит значительно быстрее и легче, чем при высоких, мотивация человека на реабилитацию и его настрой играют очень большую роль в этом процессе [1]. Если говорить о пожилых пациентах, то процесс реабилитации усложняется в силу их возрастных психологических особенностей: высокий уровень тревожности, повышенная ипохондричность, когнитивная ригидность [8, 10, 11]. Факт ампутации, даже влекущий за собой потерю небольшого участка тела, может восприниматься лицами пожилого возраста как огромная трагедия, провоцировать «уход в болезнь» и вызывать нежелание восстанавливаться после операции [3, 12]. Пациенты, которые находятся на этапе «спасения» конечностей, находятся в ситуации неопределенности, не зная, будет ли положительный эффект от реконструктивных операций, которые, в свою очередь, являются довольно продолжительными и болезненными [5]. Эмоциональный компонент переживания кризиса потери физической целостности изучен в работах таких авторов, как О.Н. Рыбников [7], В.В. Николаева [5, 6]. Поэтому в данном исследовании особое внимание уделено когнитивному и поведенческому аспекту переживания изучаемого кризиса. Также часть проективных методик направлены на изучение переживания кризиса на телесном уровне, в связи с тем что ампутация влечет за собой изменения в теле человека и влияет на его телесное «Я».

Целью исследования является изучение особенностей переживания пожилыми пациентами кризиса, связанного с ампутацией стопы.

В соответствии с поставленной целью были определены следующие задачи: исследовать актуальное эмоциональное состояние пациентов, выраженность психопатологической симптоматики, их отношение к собственному телу, защитно-совладающее поведение и дисфункциональные установки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы 63 пациента в возрасте 59–73 лет. Первую группу составили 31 пациент, имеющие угрозу ампутации стопы и находящиеся на стационарном лечении; вторую группу — 32 пациента, перенесшие ампутацию стопы менее 7 дней назад, проходящие послеоперационную реабилитацию в условиях стационара. Письменное разрешение на проведение исследования было получено от заведующего отделением спасения конечностей и от главной медицинской сестры отделения. Учитывая возраст пациентов и тяжесть соматического состояния, перед началом исследования проводилась консультация с лечащим врачом каждого пациента в отдельности. В зависимости от состояния здоровья пациента врач давал согласие на участие или не участие пациента в исследовании, а также рекомендовал оптимальное время, на которое его можно вовлекать в деятельность. После каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании и высказывал пожелания, в какое время ему комфортнее встречаться с исследователем. Методы исследования: эмпирические (обсервационный — невключенное наблюдение, беседа, анкетирование), тестовые — «Шкала дифференциальных эмоций» (ШДЭ) К. Изарда в адаптации А.В. Леоновой и М.С. Капицы, методика «Дерево» Д. Лампен в адаптации Л.П. Пономаренко, «Шкала выраженности психопатологической симптоматики» (SCL-90-R), методика Дерогатиса в адаптации Н.В. Тарабриной, методика «Автопортрет» Р. Бернса в адаптации Е.С. Романова и О.Ф. Потемкина, методика «Тест цветоуказания неудовлетворенности собственным телом» (САРТ) О. Вулей и С. Ролла (1991), методики «Телесная география эмоций» В.А. Ананьева и Е.А. Горской (2003), «Шкала болевых ощущений» А.К. Кутьковой и М.Л. Захаровой, «Где я испытываю боль»

А.К. Кутьковой и М.Л. Захаровой, «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ) Л.И. Вассерман, А.Я. Вукса, Б.В. Иовлевой и Э.Б. Карповой, «Копинг-тест» Р. Лазаруса в адаптации Т.Л. Крюковой, Е.В. Куфтяк и М.С. Замышляевой, «Индекс жизненного стиля» Р. Плутчика, Г. Келлермана и Х.Р. Конта в адаптации Е.С. Романовой и Л.Р. Гребенникова, «Шкала дисфункциональных отношений» А. Бека и А. Вейсмана в адаптации М.Л. Захаровой. Статистическая обработка данных проводилась с использованием следующих критериев: *U*-критерий Манна–Уитни (с целью исследования значимых различий между показателями по шкалам методик), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (для установления наличия или отсутствия связей между показателями различных методик с целью дальнейшего изучения характера данных связей, в случае их выявления), и *T*-критерий Вилкоксона (для проверки эффективности психокоррекционной программы).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с ампутированной стопой имеют значимо более высокие ($p \leq 0,05$) показатели по индексу позитивных эмоций, а пациенты с угрозой ампутации стопы значимо более высокие показатели по индексу тревожно-депрессивных эмоций (рис. 1). Мы связываем это с тем, что на пациентов с ампутированной стопой на момент исследования действовало меньшее количество стрессоров, а именно: они перестали испытывать сильные боли и уже пережили этап подготовки к операции и саму операцию, которая являлась источником страхов и тревоги в связи с ее непредсказуемым результатом.

По инструкции, которую мы давали пациентам к методике «Дерево» Л.П. Пономаренко, дерево, изображенное на бланке методики, символизировало процесс лечения и путь к выздоровлению пациентов. Результаты данной методики

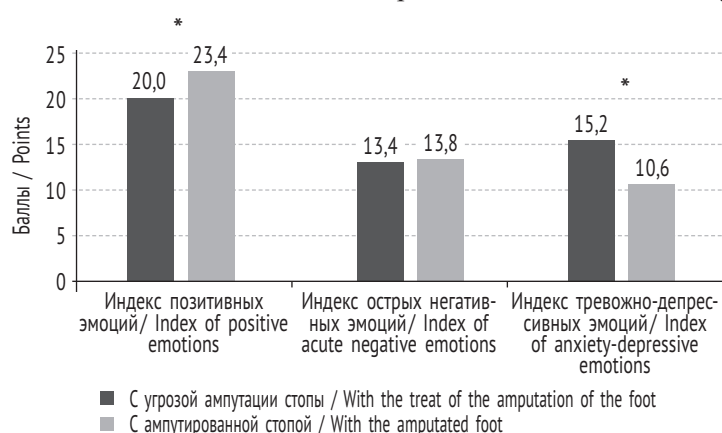


Рис. 1. Показатели эмоциональных индексов пациентов по шкале дифференциальных эмоций К. Изарда. * $p \leq 0,05$

Fig. 1. The indicators of emotional indices of the patients by the the Scale of Differential Emotions (K. Isard). * $p \leq 0,05$

демонстрируют, что пациенты обеих групп стремятся к выздоровлению, но пациенты с угрозой ампутации стопы ощущают свою отстраненность от процесса лечения, тогда как пациенты с ампутированной стопой начинают в него вовлекаться. На наш взгляд, это может быть связано с тем, что пациенты с угрозой ампутации стопы не имеют достаточной осведомленности о своем заболевании, смысле и назначении процедур, которые им проводятся. В процессе наблюдения нами было отмечено, что врачам часто не хватает времени и терпения на подробное и многократное разъяснение пациентам всех аспектов их заболевания и процесса лечения. Родственники, чаще дети пациентов, также не считают необходимым подробно разъяснять своим родителям и прародителям особенности их болезни и лечения, объясняя это тем, что им (пациентам) сейчас «не до этого», пациенты «все-равно ничего не поймут из-за возраста» и «какая им разница, за лечение уже заплачено». Отдельная часть пациентов сами отказываются от информации о лечении, так как выраженный болевой синдром отодвигает потребность в информации на второй план, выводя на первый необходимость снять боль любыми способами. В результате пациенты данной группы оказываются отстраненными от процесса лечения, которым занимается медицинский персонал и родственники. Пациенты с ампутированной стопой перестают ощущать сильную боль, у них появляется возможность начинать самостоятель-

но передвигаться и появляются силы общаться как с соседями по палате, так и с медицинским персоналом. Это дает им ощущение собственного участия в процессе лечения, а также мотивацию на скорейшее выздоровление, так как они начинают видеть прогресс.

Пациенты с угрозой ампутации стопы имеют значимо более выраженные показатели по шкале «фобическая тревожность» ($p \leq 0,01$). Это может быть связано с переживаниями пациентов по поводу предстоящей операции. Пациенты с ампутированной стопой имеют тенденцию к большей соматизации и значимо более выраженные показатели наличного симптоматического дистресса ($p \leq 0,05$). Это можно объяснить тем, что боль в оперированной ноге снижается, и пациенты начинают обращать внимание на другие имеющиеся у них болезни.

Среди пациентов с ампутированной стопой чуть меньше половины или не изображали часть ноги, или не дорисовывали ногу до конца, 16 % пациентов с угрозой ампутации стопы изображали себя с атрибутами инвалида (костыли, протезы-накладки на ногу), которые ими на тот момент не использовались. Среди пациентов с ампутированной стопой, которые используют и костыли, и накладки, только 6 % изобразили себя с ними. На наш взгляд, это может указывать на то, что пациенты с угрозой ампутации стопы больше обеспокоены возможным приобретением инвалидности, когда как пациенты с ампутированной стопой больше обращают внимание на последствия операции (факт отсутствия части ноги). Больше половины пациентов обеих групп не изображали на своем лице зрачки и уши. Это предположительно можно связать как со старческим снижением слуха и зрения у пациентов, так и с тем, что, возможно, при изображении тела пациенты больше были сконцентрированы на теле, в особенности — на конечностях, а не на частях лица, либо, что также предположительно, с отрицанием информации.

Методика «Тест цветоуказания неудовлетворенности собственным телом» демонстрирует, что пациенты с угрозой ампутации стопы в целом больше не удовлетворены своим телом, по сравнению с пациентами с ампутированной стопой (рис. 2). Это подтверждают общие показатели неудовлетворенности телом (в группе пациентов с угрозой ампутации стопы общий показатель — 3,1, где 1 — удовлетворен телом, а 5 — неудовлетворен телом; в группе пациентов с ампутированной стопой общий показатель — 2,7).

Значимые различия обнаружены по шкалам «волосы» и «верхняя часть живота» ($p \leq 0,05$), неудовлетворенность которыми выше у пациентов

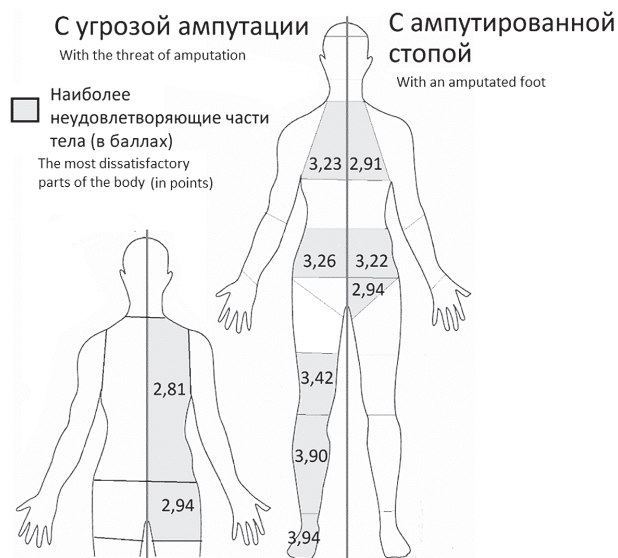


Рис. 2. Показатели неудовлетворенности своим телом пациентов (методика «Тест цветоуказания неудовлетворенности собственным телом» (CART) О. Вулей и С. Ролла)

Fig. 2. Patient's body dissatisfaction rates by the "Test color indices of dissatisfaction with one's own body" (CART) O. Vuley, S. Roll

с угрозой ампутации стопы, однако они находятся в пределах положительного полюса (удовлетворяет). Также значимые различия обнаружены по шкалам, которые отражают удовлетворенность всей ногой: «верхняя часть бедра» ($p \leq 0,05$), «нижняя часть бедра» ($p \leq 0,05$), «голень» ($p \leq 0,01$), «стопы» ($p \leq 0,01$), с более высокими показателями неудовлетворенности у пациентов с угрозой ампутации стопы. Все они располагаются в отрицательном полюсе. При этом неудовлетворенность частями ноги у пациентов с угрозой ампутации возрастает от верхней части («верхняя часть бедра») к нижней — пораженному участку («стопа»). Для пациентов данной группы стопа также является самым неудовлетворяющим участком тела. На наш взгляд, это имеет прямую связь с болезнью пациентов. На этапе «спасения» конечность сильно болит, имеет непривлекательный вид, является источником стресса и переживаний. Отек и покраснения поднимаются от стопы выше к голени, а многие медицинские процедуры проводятся через бедренную артерию, что вызывает неудовлетворенность всей областью ноги. У пациентов с ампутированной стопой ситуация иная. После операции через пару дней боль в ноге начинает стихать и отек спадает, что, вероятно, снижает неудовлетворенность областью ног.

В методике «Тест цветоуказания неудовлетворенности собственным телом» пациенты с ампутированной стопой на рисунках проецируют на область головы большее, по сравнению с пациентами с угрозой ампутации стопы, количество эмоций, при этом чаще эмоции имеют отрицательный полюс. Пациенты с угрозой ампутации стопы проецируют на область головы в два раза больше положительных эмоций, чем отрицательных. Также они значимо чаще по сравнению с пациентами

с угрозой ампутации располагают отрицательные эмоции в области ног ($p \leq 0,05$). По нашему мнению, пациенты с угрозой ампутации стопы источником своих негативных переживаний считают пораженный участок ноги, в связи с чем ассоциируют отрицательные эмоции именно с ним. Пациенты с ампутированной стопой, что было также подтверждено в результате диагностической беседы, часто испытывают противоречивые эмоции (радость—грусть, надежда—отчаяние) и многократно обдумывают произошедшее с ними. По словам пациентов, они «очень много думают», что вызывает у них различные эмоции. Возможно, с этим связана локализация ими своих эмоций в области головы (рис. 3).

Анализ результатов авторских методик «Где я испытываю боль» и «Шкала боли» позволил установить, что пациенты с угрозой ампутации стопы локализуют все болевые ощущения в области пораженной ноги, при этом интенсивность этой боли выше, чем у пациентов второй группы. Пациенты с ампутированной стопой начинают замечать боль и в других участках тела, помимо ног.

Среди пациентов с угрозой ампутации стопы встречается чистый анозогнозический тип отношения к болезни, который не встречается в группе пациентов с ампутированной стопой. Также в обеих группах часто встречается эргопатический тип отношения к болезни, а большая часть смешанных типов отношения к болезни среди пациентов обеих групп является дезадаптивной.

Для диагностики защитно-совладающего поведения нами была использована методика «Копинг-тест». Значимые различия были обнаружены по шкалам «конфронтация» ($p \leq 0,05$) и «планирование решения» ($p \leq 0,05$) проблемы, которые выше

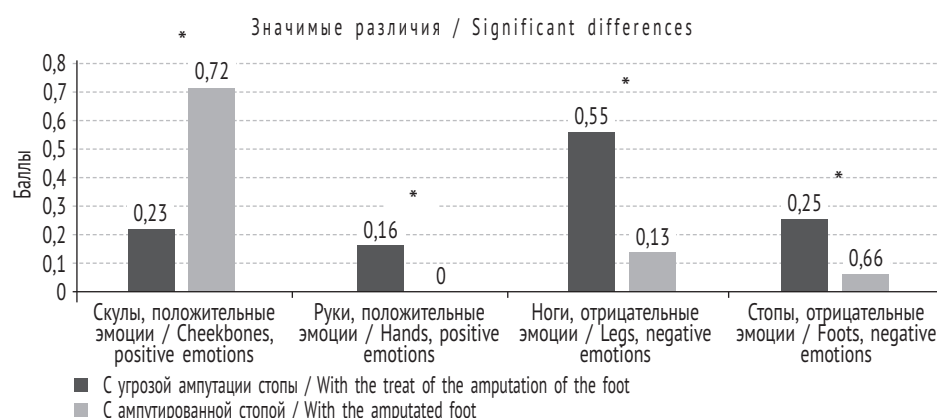


Рис. 3. Телесная локализация эмоций у пациентов (методика «Телесная география эмоций» В.А. Ананьева и Е.А. Горской). * $p \leq 0,05$

Fig. 3. Patient's body localization of emotions ("Body Geography of Emotions" methodology by V.A. Ananyev and E.A. Gorsky, 2003). * $p \leq 0,05$

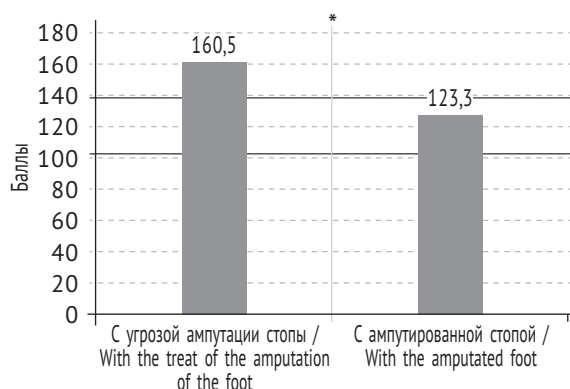


Рис. 4. Выраженность дисфункциональных установок пациентов (методика «Шкала дисфункциональных отношений» А. Бека и А. Вейсмана в адаптации М.Л. Захаровой). * $p \leq 0,01$

Fig. 4. The severity of dysfunctional beliefs of the patients ("The Scale of dysfunctional relationships" methodology by A. Beck and A. Weisman in adaptation M.L. Zakharova, 2001). * $p \leq 0,01$

у пациентов с ампутированной стопой, и шкале «дистанцирование» ($p \leq 0,05$), которая выше у пациентов с угрозой ампутации стопы. Полученные результаты соотносятся с результатами методики «Дерево» Л.П. Пономаренко, указывая на то, что пациенты первой группы отдалены от процесса лечения.

Анализ результатов методики «Индекс жизненного стиля» позволил выявить значимые различия по психологической «интеллектуализация» ($p \leq 0,05$), которая выше у пациентов с ампутированной стопой. Это, в свою очередь, соотносится с результатами методики «Телесная география эмоций».

Анализ результатов методики «Шкала дисфункциональных отношений» позволила установить, что у пациентов с угрозой ампутации стопы выраженность дисфункциональных установок не только значимо выше ($p \leq 0,01$), чем у пациентов с ампутированной стопой, но и выходит за границы условной нормы (рис. 4). По результатам проведенного качественного анализа было установлено, что большее количество дисфункциональных убеждений, по которым имеются различия между группами, касаются сферы самоотношения.

Корреляционный анализ показал, что в группе пациентов с угрозой ампутации стопы выраженность дисфункциональных установок имеет сильную положительную связь с показателем неудовлетворенности своим телом (в частности, голенью), фобической тревожностью, эмоцией страха и индексом острых негативных эмоций. Так как дисфункциональные установки являются менее динамичным образованием, чем эмоции и отношения, то, на наш взгляд, именно степень

их выраженности оказывает влияние на эмоциональное состояние человека и формирует отношение к пораженному болезнью участку тела. Однако возможен и обратный процесс — состояние болезни формирует у человека негативное отношение к пораженному участку ноги, усиливает эмоции страха и тревоги, под воздействием чего и происходит формирование новых дисфункциональных установок, и усиливается убежденность в уже имеющихся.

Копинг-стратегия поиска социальной поддержки в этой же группе пациентов имеет сильную отрицательную взаимосвязь с индексом острых негативных эмоций. На наш взгляд, это может указывать на то, что, с одной стороны, поддержка близких и медицинского персонала может снижать интенсивность негативных эмоциональных переживаний и, с другой стороны, пациенты с менее выраженными негативными эмоциональными переживаниями легче вступают во взаимодействие с окружающими и принимают от них поддержку.

В группе пациентов с ампутированной стопой интенсивность боли в пораженной конечности имеет сильную положительную связь с эмоцией горя, индексом тревожно-депрессивных эмоций и индексом негативных эмоций. Пережив операцию, пациенты надеются, что теперь все позади, и мучающие их дооперационные боли должны пройти. Но после операции ампутации боли проходят не сразу и, по нашему мнению, чем сильнее боль, тем интенсивнее пациент испытывает эмоции горя, тревоги и другие негативные и тревожно-депрессивные эмоции. Они (эмоции), в свою очередь, могут усиливать субъективное ощущение боли в прооперированном участке.

После анализа полученных результатов исследования было принято решение разработать психокоррекционную программу, направленную на коррекцию выделенных в ходе исследования мишеней.

Целью данной программы была оптимизация психоэмоционального состояния пациентов в предоперационный период. Объектом выступили пожилые пациенты с угрозой ампутации стопы в возрасте 60–66 лет, находящиеся на лечении в отделении «Центр спасения конечностей» СПб ГБУЗ № 14, 8 человек. Для программы психологической коррекции были выделены следующие мишени:

1. Высокий уровень тревоги (обусловленный особенностями возраста, нахождением в непредсказуемой ситуации, представляющей угрозу жизни и здоровью, предстоящим оперативным вмешательством, дефицитом информации о болезни и лечении).
2. Негативные эмоциональные реакции (страх, стыд).
3. Использование неконструктивных копинг-стратегий (дистанцирование).

4. Дисфункциональные установки, способствующие повышению уровня тревоги («Если я задаю вопрос, то это признак моей несостоятельности», «Когда человек просит о помощи, это признак его слабости», «Я — ничтожество, если человек, которого я люблю, меня не любит» и т. п.).
5. Дефицит информации о своем заболевании и процессе лечения.

Для оценки эффективности психокоррекционной программы при втором ее проведении была сформирована, помимо основной тренинговой группы, контрольная группа пациентов, которые не участвовали в тренинговых занятиях. Пациенты обеих групп проходили тестирование дважды: перед началом проведения тренинговой программы и через 16 дней после ее окончания.

После анализа полученных результатов проверки эффективности было выявлено, что у пациентов тренинговой группы снизились показатели негативных эмоций, появилась тенденция к использованию более адаптивных копинг-стратегий, таких как поиск социальной поддержки и самоконтроль, и значительно снизилась выраженность дисфункциональных установок. Данные изменения демонстрируют, что предложенная программа психологического сопровождения пациентов положительно влияет на эмоциональный, когнитивный и поведенческий компоненты переживаемого кризиса утраты целостности.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с угрозой ампутации стопы значимо чаще доминирующими эмоциями являются презрение, страх и стыд, они демонстрируют значимо более высокие показатели по индексу тревожно-депрессивных эмоций. Пациенты с ампутированной стопой имеют значимо более высокие показатели по индексу позитивных эмоций. Пациенты обеих групп стремятся к выздоровлению, пациенты с угрозой ампутации стопы ощущают свою отстраненность от процесса лечения.

2. Пациенты с угрозой ампутации стопы имеют значимо более выраженные показатели по шкале «фобическая тревожность». Пациенты с ампутированной стопой имеют значимо более выраженные показатели симптоматического дистресса и тенденцию к большей соматизации.

3. Пациенты с угрозой ампутации стопы в целом не удовлетворены своим телом и соотносят негативные эмоциональные переживания с нижними конечностями, испытывают более интенсивные болевые ощущения в области пораженной конечности. Пациенты с ампутированной стопой реже отмечают неудовлетворенность своим телом и проецируют эмоции на область головы.

4. Пациенты с угрозой ампутации стопы имеют значимо более высокие показатели по копинг-стратегии «дистанцирование» по сравнению с пациентами с ампутированной стопой. Пациенты с ампутированной стопой показывают значимо более высокие результаты по шкалам «конфронтация» и «планирование решения проблемы». Психологическая защита «интеллектуализация» значимо более выражена у пациентов с ампутированной стопой.

5. Среди пациентов с ампутированной стопой чаще встречаются эргопатический и гармоничный типы отношения к болезни, которые считаются адаптивными. Среди пациентов с угрозой ампутации стопы больше половины пациентов демонстрируют эргопатический тип отношения к болезни. Одновременно с этим, остальные пациенты чаще демонстрируют смешанные типы отношения к болезни, которые считаются дезадаптивными.

6. У пациентов с угрозой ампутации стопы выраженность дисфункциональных установок не только выше, чем у пациентов с ампутированной стопой, но и выходит за границы условной нормы. Большее количество дисфункциональных убеждений, по которым имеются различия между группами, касаются сферы самоотношения.

7. Корреляционный анализ выявил следующие наиболее значимые взаимосвязи между исследуемыми показателями: чем выше степень выраженности неудовлетворенности своим телом, тем больше вероятность формирования дезадаптивных смешанных типов отношения к болезни и дисфункциональных когнитивных установок; степень выраженности дисфункциональных установок, в свою очередь, имеет положительную корреляционную связь с такими показателями, как фобическая тревожность, страх и индекс острых негативных эмоций; копинг-стратегия поиска социальной поддержки имеет сильную отрицательную взаимосвязь с индексом острых негативных эмоций; в группе пациентов с ампутированной стопой существуют сильные положительные корреляционные связи между величиной индекса позитивных эмоций и копинг-стратегиями «планирование» и «поиск социальной поддержки», интенсивность боли в пораженной конечности усиливает переживание горя, тревожно-депрессивных и негативных эмоций; выраженность дисфункциональных установок ослабляет тенденции формирования гармоничного типа отношения к болезни.

8. Программа психологического сопровождения пациентов с ампутированной стопой и с угрозой ампутации стопы, разработанная на основе результатов исследования и направленная на психологическое

образование (распознавание и регуляция эмоций, понимание их роли в улучшении не только психического, но и физического состояния), стабилизацию эмоциональной сферы, выработку конструктивных копинг-стратегий и замену дисфункциональных установок на функциональные, способствовала улучшению психологического состояния пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоедова М.В. Улучшение качества жизни геронтологических больных с дистальной диабетической макроангиопатией путем снижения уровня ампутации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 22 с. [Beloeodova MV. Uluchshenie kachestva zhizni gerontologicheskikh bol'nykh s distal'noy diabeticheskoy makroangiopatiey putem snizheniya urovnya amputatsii. [dissertation abstract] Moscow; 2005. 22 p. (In Russ.)]
2. Иванова В.Д., Колсанов А.В., Миронов А.А., Яремин Б.И. Ампутации. Операции на костях и суставах: учебное пособие для студентов медицинских вузов. – Самара: Офорт, 2007. – 176 с. [Ivanova VD, Kolsanov AV, Mironov AA, Yaremin BI. Amputatsii. Operatsii na kostyakh i sustavakh: uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov. Samara: Ofort; 2007. 176 p. (In Russ.)]
3. Кириченко А.А. Взаимосвязь внутренней картины болезни и тревожно-депрессивных расстройств в пожилом возрасте // Научное сообщество студентов XXI столетия. Гуманитарные науки: студенческая международная научно-практическая конференция. – Новосибирск, 2018. [Kirichenko AA. Vzaimosvyaz' vnutrennei kartiny bolezni i trevozhno-depressivnykh rasstroystv v pozhilom vozraste. (Conference proceedings) Nauchnoe soobshchestvo studentov XXI stoletiya. Gumanitarnye nauki: studencheskaya mezhnunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya. Novosibirsk; 2018. (In Russ.)]
4. Куликова А.Н. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета II типа: этиопатогенез, клиника, диагностика, хирургическое и медикаментозное лечение, профилактика: Дис. ... д-ра мед. наук. – Саратов, 2009. – 269 с. [Kulikova AN. Obliteriruyushchiy ateroskleroz arteriy nizhnikh konechnostey na fone sakharnogo diabeta II tipa: etiopatogenez, klinika, diagnostika, khirurgicheskoe i medikamentoznoe lechenie, profilaktika. [dissertation abstract] Saratov; 2009. 269 p. (In Russ.)]
5. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. – М.: Изд-во МГУ, 1987. – 166 с. [Nikolaeva VV. Vliyanie khronicheskoy bolezni na psikhiku. Moscow: Izd-vo MGU; 1987. 166 p. (In Russ.)]
6. Николаева В.В. Личность в условиях хронического соматического заболевания: Автореф. дис. ... д-ра психол. наук. – М., 1992. – 48 с. [Nikolaeva VV. Lichnost' v usloviyakh khronicheskogo somaticheskogo zabolevaniya. [dissertation abstract] Moscow; 1992. 48 p. (In Russ.)]
7. Рыбников О.Н., Смекалкина Л.В., Палецкая С.Н. Психический статус лиц, перенесших травматическую ампутацию конечности, и задачи психотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15. – № 1. – С. 28–34. [Rybnikov ON, Smekalkina LV, Paletskaya SN. Mental status of persons that have undergone limb amputations and tasks of psychotherapy. *Social and clinical psychiatry*. 2005;15(1):28-34. (In Russ.)]
8. Стюарт-Гамильтон Я. Психология старения / Пер. с англ. под ред. Л.А. Рудкевича. 4-е изд., доп. и перераб. – СПб.: Питер, 2010. – 256 с. [Styuart-Gamil'ton Ya. The psychology of aging. Translated from English L.A. Rudkevich. 4th revised and updated. Sankt Peterburg: Piter; 2010. 256 p. (In Russ.)]
9. Фоменко А.А. Выбор уровня ампутации у больных с критической ишемией нижних конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2005. – 20 с. [Fomenko AA. Vybory urovnya amputatsii u bol'nykh s kriticheskoy ishemiey nizhnikh konechnostey. [dissertation abstract] Stavropol'; 2005. 20 p. (In Russ.)]
10. Яцемирская Р.С. Психопатология пожилого и старческого возраста: учеб. пособие. – М.: МГСУ, 2002. – 187 с. [Yatsemirskaya RS. Psikhologiya pozhilogo i starcheskogo vozrosta: ucheb. posobie. Moscow: MGSU; 2002. 187 p. (In Russ.)]
11. Birditt KS. Enacted support during stressful life events in middle and older adulthood: An examination of the interpersonal context. *Psychol Aging*. 2012;27(3): 728-741. <https://doi.org/10.1037/a0026967>.
12. Diehl M. Change in coping and defense mechanisms across adulthood: Longitudinal findings in a European American sample. *Dev Psychol*. 2014;50(2):634-648. <https://doi.org/10.1037/a0033619>.

◆ Информация об авторах

Анна Константиновна Кутькова — клинический психолог, НИИ Скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург. E-mail: kutkova.nura@yandex.ru.

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

◆ Information about the authors

Anna K. Kut'kova — Clinical psychologist, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kutkova.nura@yandex.ru.

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



ОБУЧЕНИЕ ВРАЧЕЙ-ПАТОЛОГОАНАТОМОВ ЦИФРОВОЙ ФОТОГРАФИИ МАКРОПРЕПАРАТОВ

© А.И. Храмцов¹, Р.А. Насыров², Г.Ф. Храмцова³

¹ Детская больница Энн и Роберта Лурье, Чикаго, США;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

³ Чикагский Университет, Чикаго, США

Для цитирования: Храмцов А.И., Насыров Р.А., Храмцова Г.Ф. Обучение врачей-патологоанатомов цифровой фотографии макропрепаратов // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 85–90. <https://doi.org/10.17816/PED11485-90>

Поступила: 11.06.2020

Одобрена: 10.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Условия работы в патологоанатомической практике варьируют в зависимости от медицинского учреждения. Однако следует помнить, что патологическая анатомия – это визуальная научно-прикладная дисциплина, поэтому включение высококачественных цифровых изображений в патологоанатомическое заключение имеет большое значение. Каждый макропрепарат, поступивший для морфологического исследования, уникален, и все же его макроскопическое описание может отличаться в зависимости от опыта прозектора. Цифровая фотодокументация, в дополнение к текстовому описанию, помогает избежать неточности при исследовании. Для формирования компетенций у врачей-патологоанатомов в цифровой макросъемке нами используется проблемно-ориентированный подход к обучению. Проблемное обучение обеспечивает прочность приобретаемых знаний, так как они добываются в самостоятельной деятельности. В статье идет обсуждение проблем, которые должен решить при проведении съемки макропрепарата врач-патологоанатом. Проведен анализ литературы по современному оборудованию для цифровой макросъемки. Даны рекомендации по последовательности фотосъемки макропрепарата и составлению карт-схем для сортировки операционного материала. Предложен вариант выработки профессиональных компетенций: активное участие в создании цифрового архива фотографий макропрепаратов, дискуссии в профессиональном сообществе. Сделан вывод, что компетенции врача-патологоанатома в области цифровой макросъемки необходимы для поддержания высокого уровня медицинского обслуживания.

Ключевые слова: последипломное медицинское образование; патологическая анатомия; цифровая фотография.

TRAINING OF PATHOLOGISTS IN THE DIGITAL MACROSCOPIC PHOTOGRAPHY

© A.I. Khramtsov¹, R.A. Nasyrov², G.F. Khramtsova³

¹ Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, USA;

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

³ The University of Chicago, USA

For citation: Khramtsov AI, Nasyrov RA, Khramtsova GF. Training of pathologists in the digital macroscopic photography. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):85-90. <https://doi.org/10.17816/PED11485-90>

Received: 11.06.2020

Revised: 10.07.2020

Accepted: 26.08.2020

The pathology practice environment varies per healthcare setting. However, anatomic pathology is a visual applied science discipline and incorporation of high-quality images into a surgical pathology report is essential. Each specimen received for morphological examination is unique and variation in the description can exist between prosectors and their experience. That is why gross descriptions supported with digital photographs can eliminate the insufficiency of macroscopic examination. To form and strengthen pathologists' competencies in digital macroscopic photography a problem-based learning approach is used for training. A problem-based learning ensures the strength of the acquired knowledge since it is obtained in an independent activity. The article discusses what type of problems a pathologist should solve when taking a macroscopic photograph of a surgical specimen. An analysis of literature on modern equipment for digital macroscopic photography was performed.

Recommendations for step-by-step photographing, and schematic mapping for surgical specimen triaging are provided. An option is proposed for actively developing professional competencies including creation of digital photo archives of surgical gross specimens, as well as study sections and discussions by professionals at forums such as society meetings. It was concluded that pathologists' competency in digital macroscopic photography is necessary to maintain a high standard of medical care.

Keywords: postgraduate medical education; pathological anatomy; digital photography.

В условиях современного развития медицины реализуются два процесса: с одной стороны, происходит непрерывное совершенствование технологий, внедрение прогрессивной техники, оборудования и новых материалов, а с другой — значительно повышаются требования к уровню подготовки и профессиональной компетентности сотрудников. Как правило, компетенция вырабатывается путем сочетания всех форм обучения: лекционный материал разбирается и отрабатывается на практических занятиях, конкретизируется в ходе самостоятельной работы, проверяется в процессе контроля успеваемости. Одним из современных методов формирования компетенций является проблемно-ориентированный подход [3]. Проблемный подход к обучению берет свое начало еще со времен Сократа. В педагогике теория проблемного обучения разрабатывается с середины 50-х годов прошлого столетия [1, 2]. Проблемное обучение относится к активным технологиям обучения, и является наиболее перспективным направлением развития творческих способностей личности [4–7]. Кроме того, проблемное обучение обеспечивает прочность приобретаемых знаний, так как они добываются в самостоятельной деятельности. Анализ учебных программ по патологической анатомии медицинских вузов показал, что проведению съемки макропрепаратов не уделяется должного внимания. Очевидным становится факт, что знания и умения в этой области приобретаются в большей степени самостоятельно. Ключевой идеей метода проблемного обучения является постановка проблемной задачи. Проблема должна вызывать интерес у обучающихся — мотивировать их к самостоятельному поиску дополнительной информации, позволять соотносить новые знания с уже имеющимися. Важно помнить, что проблема должна соотноситься с реальной жизнью [2]. Какие же проблемы нужно решить при проведении съемки макропрепарата врачу-патологоанатому? Во-первых, он должен уметь ориентироваться в современном оборудовании для макросъемки и уметь им пользоваться. Во-вторых, используя реальные клинические случаи, научиться производить правильную и качественную макросъемку препарата, уметь сохранять и импортировать цифровые макрофотографии в лабораторную информационную систему

(ЛИС) и медицинскую информационную систему (МИС). В-третьих, необходимо уметь использовать макрофотографию для составления карты-схемы сортировки операционного и биопсионного материала для дальнейшего гистологического и молекулярно-генетического анализа. Задачами нашего исследования являлись:

1) анализ литературы по современному оборудованию для цифровой макросъемки в патологической анатомии;

2) обобщение собственного многолетнего опыта преподавания патологической анатомии и цифровой фотографии и составление рекомендаций по выполнению фотосъемки макропрепарата, карт-схем для сортировки операционного материала;

3) анализ цифрового архива фотографий макропрепаратов, размещенных для дискуссии в разделе макроскопической диагностики на интернет-ресурсе: «Патоморфология», ссылка на который размещена на веб-сайте Российского общества патологоанатомов [17].

Цифровая съемка макропрепарата требует минимального набора инструментов, который должен быть в каждом патологоанатомическом отделении. Обычно он состоит из цифровой камеры, штатива для закрепления камеры, столика для макропрепарата с пластиковой разделочной доской (с цветной текстурой), раствора для очистки оптических линз, указателя (зонда), линейки, маркировки образца [15]. На рынке оборудования сегодня существует огромное количество цифровых камер, которые могут быть использованы для съемки макропрепаратов. Они делятся на основные категории: компактные камеры, цифровые однообъективные зеркальные фотоаппараты со сменными объективами, камеры мобильных устройств и смартфонов, настольные веб-камеры. Каждая из этих камер имеет как свои преимущества, так и недостатки. Компактные камеры довольно доступны по цене, имеют жидкокристаллический дисплей и позволяют сделать довольно качественные фотографии. Недостатком такой камеры является то, что у нее нет широкого выбора линз и загрузка цифровых фотографий в ЛИС должна производиться вручную [14]. Следующий вид камер имеет набор сменяемых линз, позволяет сделать качественный снимок, который, к сожалению, требует также ручной загрузки в ЛИС. Смартфон позволяет получить довольно качественный снимок,

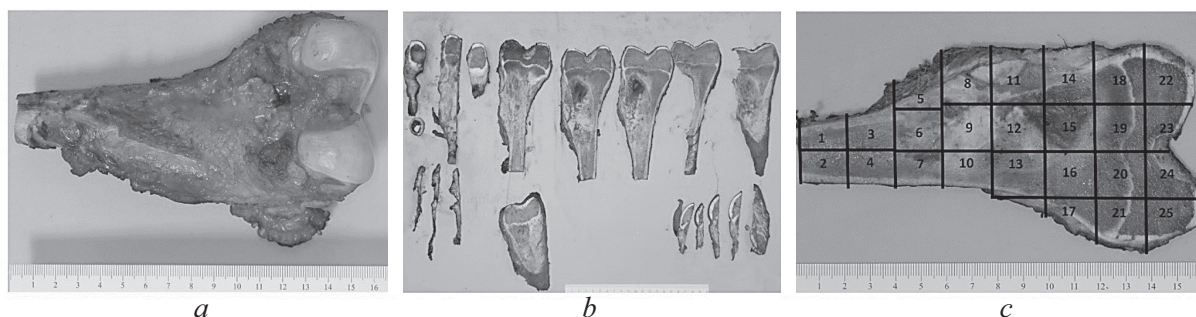


Рис. 1. Цифровые фотографии макропрепарата сегментарной резекции левого бедра по поводу остеосаркомы: *a* — общий вид интактного макропрепарата; *b* — серийные распилы макропрепарата; *c* — карта-схема центральной костной пластины

Fig. 1. Macroscopic photographs of the left femoral segmental resection specimen for osteosarcoma: *a* — a view of the intact specimen; *b* — the serial sections of the specimen; *c* — a map of the central slab of the bone resection

который может быть немедленно послан по электронной почте или текстовым файлом, а также любому оператору через беспроводную сеть. Однако прямого доступа в систему ЛИС по-прежнему нет, а возможность пересылать медицинское цифровое изображение может нарушить конфиденциальность данных пациента. Поэтому использование телефона для съемки макропрепарата широко обсуждается в литературе [11, 13]. Веб-камеры с высоким разрешением позволяют производить съемку в режиме реального времени и могут быть использованы в телеконсультации, а также интегрированы в системы ЛИС и МИС. В настоящее время на рынке существует несколько видов зарубежных и отечественных коммерческих цифровых систем для съемки макропрепаратов: Spot Imaging Solutions, rmtConnect™-Grossing RMT, Nikon Mi Macro Imaging Station, MacroPATH Milestone, PAXcam, ePath [18–23]. Большинство этих систем позволяет сделать не только съемку макропрепарата, но и немедленно импортировать этот снимок в ЛИС [10]. Обычно коммерческие цифровые системы делятся на три категории: отдельно стоящая мобильная станция, закрепленная станция, система, вмонтированная в станцию вырезки. Мобильная станция является просто идеальной для использования в больших лабораториях. Может быть использована для съемки во время аутопсии. Закрепленные станции обычно используют в маленьких лабораториях. Системы, вмонтированные в станцию вырезки, позволяют организовать непрерывный рабочий процесс. Такие системы можно считать золотым стандартом в оборудовании для макросъемки, однако они, как правило, дороги, сложны и затратны в эксплуатации [9].

В практике врача-патологоанатома имеют большое значение правила и последовательность съемки. Первым выполняются снимки так называемого свежего интактного препарата (рис. 1, *a*). Поясним.

Свежий — значит нефиксированный, интактный — значит в том виде, в котором макропрепарат доставлен на исследование в патологоанатомическое отделение. Затем делаются снимки рассеченного препарата, на которых должна быть хорошо видна структура ткани на разрезе. Оценивается и документируется отношение патологического очага с окружающими тканями (например, в случае инвазии опухоли) и краями резекции [15]. После разрезания макропрепарата на отдельные кусочки делается общий снимок, позволяющий судить о взаимном расположении отдельных срезов относительно друг друга (рис. 1, *b*), затем — прицельный снимок (рис. 1, *c*). В последующем этот снимок используют как карту-схему для указания, откуда был набран материал на гистологическое исследование.

Снимок макропрепарата также используют для документации материала при дополнительных методах исследования (рис. 2).

Если исследуемый материал имеет папиллярные структуры или состоит из цист, то рекомендуется сделать снимок этого материала в физрастворе. Если на исследование поступил уже фиксированный в формалине материал, некоторые авторы рекомендуют для восстановления оригинального цвета положить образец на 2 ч в емкость с абсолютным этиловым спиртом. Однако этот вопрос остается дискуссионным [15].

Когда съемка завершена, следует определиться с тем, как сохранить макрофотографии и инкорпорировать их в ЛИС. Наиболее распространенным форматом для обычных цифровых фотографий является JPEG (Joint Photographic Experts Group). Это обычно сжатый до 8 бит формат. Однако следует помнить, что при сжатии теряется ряд важных показателей. Не следует забывать, что медицинская фотография в настоящее время служит

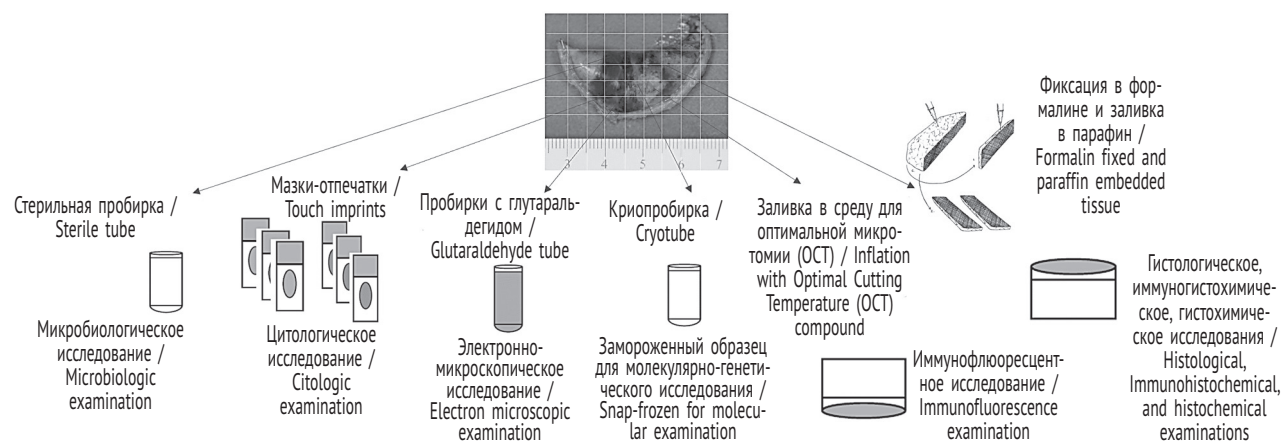


Рис. 2. Карта-схема сортировки операционного материала после сегментарной резекции легкого

Fig. 2. A map for surgical specimens' triage of segmental resection of the lung

юридическим документом. Именно поэтому, так же как и судебные медики [8], мы рекомендуем сохранять фотографии макропрепаратов в формате RAW. Он обычно немного больше по объему чем JPEG и составляет от 12–14 бит, однако такой формат позволяет сохранить всю первоначальную информацию. Большинство RAW-форматов (у разных производителей они могут называться по-разному) базируются на формате TIFF. Для физического сохранения цифровых фотографий в ежедневной практике могут быть использованы USB-накопители, оптические диски, жесткие диски, серверы и виртуальная облачная инфраструктура с веб-интерфейсом. В идеале в конце рабочего дня вся информация должна быть перенесена в ЛИС [9, 14]. На практике этот этап может вызвать непреодолимые трудности. Связано это прежде всего с тем, что существует огромное количество различных типов ЛИС и они просто могут быть несовместимыми с программным обеспечением по захвату цифровых изображений [14]. В настоящее время предлагается два способа управления загрузкой цифрового изображения в ЛИС: поставщик ЛИС предоставляет коммерческое программное обеспечение, позволяющее включать и управлять цифровым изображением в ЛИС [14]; процедура получения и процедура хранения изображения разделены [16]. Таким образом, приняв решение запустить цифровой архив, необходимо позаботиться о его надежности, безопасности и простоте доступа.

Одним из примеров цифрового архива, который используется в обучающих целях, может служить фотогалерея сайта патоморфологов. Она состоит из макро- и микрофотографий, полученных из различных лабораторий России. Макрофотографии сгруппированы по анатомической локализации. В дополнение к фотографиям предлагают-

ся образцы макроскопических описаний. Данная коллекция может быть полезна студентам, ординаторам, начинающим врачам-патологоанатомам. Создание этой галереи позволило ее участникам не только повысить свои компетенции в области цифровой фотографии макропрепарата, но и дало возможность получить независимую оценку коллег, принять участие в дискуссии, приобрести друзей и единомышленников. Эта галерея создана патологоанатомами для патологоанатомов. Соблюдая правила конфиденциальности пациента, вы тоже можете разместить фотографии макропрепаратов для дискуссии в профессиональном сообществе на веб-сайте и получить независимую оценку.

В заключение следует сказать, что если раньше получение и импортирование цифровых изображений в ЛИС выглядело как модный и продвинутый компьютерный функционал, то сегодня это просто необходимость. Связано это с тем, что наступившая эра молекулярно-генетических тестов, включающих методы секвенирования геномов клеток в тканевых образцах, и формулировка патологоанатомического диагноза с использованием обновленных классификаций Всемирной организации здравоохранения предъявляет все больше требований к патологоанатомам. Сегодня для поддержания высокого уровня медицинского обслуживания и формулирования интегрированного диагноза по современным стандартам у патолога должен быть доступ не только к клиническим данным (электронной истории), макро- и микроскопическим описаниям и цифровым изображениям, но и результатам всех дополнительных исследований [12]. Фотодокументация макропрепарата становится неотъемлемой частью ежедневной работы врача-патологоанатома и формированию компетенций в этой области следует уделять больше внимания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баксанский О.Е., Чистова М.В. Проблемное обучение: обоснование и реализация // Наука и школа. – 2000. – № 1. – С. 19–25. [Baksanskiy OE, Chistova MV. Problematic training: justification and implementation. *Science and school*. 2000;(1):19-25. (In Russ.)]
2. Батяева Е.Х., Ким Т.В., Барышникова И.А., и др. Проблемно-ориентированное обучение: сущность, недостатки, преимущества // Медицина и экология. – 2016. – № 1. – С. 115–122. [Batyayeva EK, Kim TV, Baryshnikova IA, et al. Problem-oriented training: essence, disadvantages, advantages. *Medicine and ecology*. 2016;(1):115-122. (In Russ.)]
3. Гельман В.Я., Хмельницкая Н.М. Компетентностный подход в преподавании фундаментальных дисциплин в медицинском вузе // Образование и наука. – 2016. – № 4. – С. 33–46. [Gelman VYa, Khmel'nitskaya NM. Competence-based approach while teaching fundamental science subjects at medical university. *The Education and science journal*. 2016;(4):33-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17853/1994-5639-2016-4-33-46>.
4. Горшунова Н.К. Инновационные технологии в подготовке врача в системе непрерывного профессионального образования // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 2. – С. 86–87. [Gorshunova NK. Innovatsionnye tekhnologii v podgotovke vracha v sisteme nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniya. *The Fundamental researches*. 2009;(2): 86-87. (In Russ.)]
5. Конопля А.И. Компетентностная модель подготовки специалиста-медика // Высшее образование в России. – 2010. – № 1. – С. 98–101. [Konoplya AI. Competence-based model of training medical students. *Higher education in Russia*. 2010;(1):98-101. (In Russ.)]
6. Лопанова Е.В., Судакова А.Н. Подготовка компетентного специалиста средствами проблемно-ориентированного обучения в практике медицинского образования // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 362. [Lopanova EV, Sudakova AN. Training of competent specialist means of problem-based learning in the practice of medical education. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;(6):362. (In Russ.)]
7. Хамчиев К.М., Кутебаев Т.Ж. Проблемно-ориентированное обучение в медицине как мотивация изучения фундаментальных дисциплин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 7–2. – С. 352–352а. [Khamchiev KM, Kutebaev TZh. Problem-oriented training in medicine as a motivation for the study of fundamental disciplines. *International journal of applied and fundamental research*. 2015;(7-2): 352-352a. (In Russ.)]
8. Шишканинец Н.И., Авдеев А.И. Критерии качества судебно-медицинской фотографии // Медицинская экспертиза и право. – 2012. – № 4. – С. 11–16. [Shishkaninets NI, Avdeev AI. Forensic photography quality criteria. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo*. 2012;(4):11-16. (In Russ.)]
9. Amin M, Sharma G, Parwani AV, et al. Integration of digital gross pathology images for enterprise-wide access. *J Pathol Inform*. 2012;3:10. <https://doi.org/10.4103/2153-3539.93892>.
10. Chow JA, Törnros ME, Waltersson M, et al. A design study investigating augmented reality and photograph annotation in a digitalized grossing workstation. *J Pathol Inform*. 2017;8:31. https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_13_17.
11. Crane GM, Gardner JM. Pathology image-sharing on social media: recommendations for protecting privacy while motivating education. *AMA J Ethics*. 2016;18(8):817-825. <https://doi.org/10.1001/journalofethics.2016.18.8.stas1-1608>.
12. Gu J, Taylor CR. Practicing pathology in the era of big data and personalized medicine. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22(1):1-9. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000022>.
13. Nix JS, Gardner JM, Costa F, et al. Neuropathology education using social media. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77(6):454-460. <https://doi.org/10.1093/jnen/nly025>.
14. Park S, Pantanowitz L, Parwani AV. Digital imaging in pathology. *Clin Lab Med*. 2012;32(4):557-584. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2012.07.006>.
15. Rampy BA, Glassy EF. Pathology gross photography: The beginning of digital pathology. *Surg Pathol Clin*. 2015;8(2):195-211. <https://doi.org/10.1016/j.path.2015.02.005>.
16. Sinard J. Practical pathology informatics: demystifying informatics for the practicing anatomic pathologist. Springer-Verlag New York; 2006. <https://doi.org/10.1007/0-387-28058-8>.
17. Российское общество патологоанатомов [интернет]. Полезные ссылки. [Rossiiskoe obshchestvo patologoanatomov [Internet]. Poleznye ssylki. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.patolog.ru/poleznye-ssylki>. Ссылка активна на 21.09.2020.
18. Biovitrum. EPATH. MacroImaging Station ePath. Available from: http://www.biovitrum.ru/en/products/digital_pathology/epath/.
19. Milestone. Macro digital: MacroPATH. Pathology gross digital imaging system. Available from: <https://www.milestonemedsrl.com/us/product/macropath/>.
20. Nikon mi macro imaging station. The economical solution. Available from: <https://www.microscope.healthcare.nikon.com/about/news/nikon-instruments->

- announces-the-new-mi-macro-imaging-station-for-digital-pathology.
21. Sakura. Products. PAXcam gross imaging system. The feature-rich PAXcamHD Gross Imaging System is now distributed by Sakura Finetek USA. Available from: <https://www.sakuraus.com/Products/Grossing-Trimming/PAXcamHD-Gross-Imaging-System.html>.
 22. rmtConnect™-Grossing. The first remote-controlled LIVE macroscopic imaging system. Available from: <http://www2.rmtcentral.com/products/imedhd-grossing/>.
 23. Spot Imaging Solutions. Gross Imaging Solutions for Pathology. Available from: <http://www.spotimaging.com/pathology-imaging/macro-imaging/>.

◆ Информация об авторах

Андрей Ильич Храмцов — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии и лабораторной медицины. Детская больница Энн и Роберта Лурье, Чикаго, США. E-mail: akhramtsov@luriechildrens.org.

Руслан Абдуллаевич Насыров — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ran.53@mail.ru.

Галина Федоровна Храмцова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела медицины, секция гематологии и онкологии. Чикагский Университет, Чикаго, США. E-mail: galina@uchicago.edu.

◆ Information about the authors

Andrey I. Khramtsov — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pathology and Laboratory Medicine. Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, USA. E-mail: akhramtsov@luriechildrens.org.

Ruslan A. Nasyrov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru.

Galina F. Khramtsova — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Medicine, Section of Hematology and Oncology. The University of Chicago, Chicago, USA. E-mail: galina@uchicago.edu.



МИХАИЛ СТЕПАНОВИЧ МАСЛОВ – ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ, ПЕДИАТР, ПЕДАГОГ (К 135-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

© Н.Д. Савенкова, Д.О. Иванов

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

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Иванов Д.О. Михаил Степанович Маслов — выдающийся ученый, педиатр, педагог
(к 135-летию со дня рождения) // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 91–98. <https://doi.org/10.17816/PED11491-98>

Поступила: 11.06.2020

Одобрена: 15.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

В статье представлены врачебная, научная, педагогическая деятельность академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР Михаила Степановича Маслова (1885–1961), основателя и заведующего кафедрой факультетской педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института (1930–1961). Академик АМН СССР Михаил Степанович Маслов внес большой вклад в развитие отечественной педиатрии. Он вошел в историю как великий ученый, один из создателей Российской научной педиатрической школы, как педагог, воспитавший несколько поколений педиатров и научных кадров, как врач, вернувший здоровье сотням тысяч больных детей. Академик М.С. Маслов — автор свыше 200 научных работ, из них 16 монографий, 8 учебников. Под руководством академика АМН М.С. Маслова выполнены и защищены 36 диссертаций кандидатов медицинских наук, при научном консультировании подготовлены 10 диссертаций докторов наук. Великий ученый, педагог, врач и общественный деятель Михаил Степанович Маслов является гордостью отечественной педиатрической науки, образования и здравоохранения.

Ключевые слова: выдающийся деятель отечественной педиатрии; Михаил Степанович Маслов.

MIKHAIL STEPANOVICH MASLOV – OUTSTANDING SCIENTIST, PEDIATRICIAN, TEACHER (TOWARDS 135TH ANNIVERSARY)

© N.D. Savenkova, D.O. Ivanov

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

For citation: Savenkova ND, Ivanov DO. Mikhail Stepanovich Maslov – outstanding scientist, pediatrician, teacher (towards 135th anniversary).
Pediatrician (St. Petersburg). 2020;11(4):91-98. <https://doi.org/10.17816/PED11491-98>

Received: 11.06.2020

Revised: 15.07.2020

Accepted: 26.08.2020

The editorial presents medical, scientific, pedagogical activity academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Honored Scientist of the RSFSR Mikhail Stepanovich Maslov (1885–1961). Mikhail Stepanovich Maslov Founder and Head of the Pediatrics Department of the Leningrad pediatric medical Institute (1930–1961). Academician of the USSR Academy of Medical Sciences Michael Stepanovich Maslov has made a great contribution in the development in domestic pediatrics. The head of the Department of faculty Pediatrics of LPMI, academician M.S. Maslov went down in history as a great scientist, one of the founders of the Russian scientific pediatric school, as a teacher who brought up several generations of pediatricians and scientific personnel, as a doctor who restored the health of hundreds of thousands of sick children. Academician M.S. Maslov is the author of more than 200 scientific works, including 16 monographs and 8 textbooks. Under the guidance of academician M.S. Maslov, 36 dissertations of the candidate of medical Sciences were completed and defended, 10 dissertations of doctors of science were prepared with scientific advice. The great scientist, teacher, doctor and public figure Mikhail Stepanovich Maslov is the pride of Russian pediatric science, education and healthcare.

Keywords: outstanding figures of national pediatrics; Mikhail S. Maslov.



Рис. 1. Михаил Степанович Маслов
(19.05.1885–03.06.1961)

Fig. 1. Mikhail S. Maslov
(19.05.1885–03.06.1961)

19 мая 2020 г. исполнилось 135 лет со дня рождения Михаила Степановича Маслова (1885–1961) — выдающегося педиатра, заслуженного деятеля науки РСФСР, академика АМН СССР, основателя и заведующего кафедрой факультетской педиатрии (1930–1961) Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) (рис. 1).

В 1904 г. М.С. Маслов после окончания гимназии поступил в Военно-медицинскую академию (ВМА), которую закончил с отличием, и был оставлен на кафедре детских болезней ВМА, возглавляемой проф. А.Н. Шкариным. В 1913 г. Михаил Степанович защитил диссертацию на степень доктора медицины «О биологической роли фосфора для растущего организма». Фундаментальное диссертационное исследование определило приоритет нового научного направления в отечественной педиатрии [1, 7, 12, 13].

В 1914 г. М.С. Маслов ознакомился с работой детских клиник Вены, Мюнхена, Цюриха, Берлина. Встреча с выдающимся ученым иммунологом и педиатром К. Пирке оказали на молодого М.С. Маслова неизгладимое впечатление. Опыт работы ведущих педиатрических клиник Европы он внедрил в ВМА и Ленинградский педиатрический медицинский институт (ЛПМИ).

С 1914 по 1917 г. М.С. Маслов — главный врач эвакуационного госпиталя в г. Рыбинске. С 1918 г. работал в должности ассистента, с 1920 — приват-доцента, с 1921 — профессора и начальника кафедры детских болезней ВМА (после смерти проф. А.Н. Шкарина) [1, 7, 12, 13].

В 1925 г. учрежден Ленинградский научно-практический институт охраны материнства и младенчества (ЛНПИ ОММ), директором которого была назначена Ю.А. Менделеева. С 1925 г. М.С. Маслов руководил физиологическими отделениями (в трех домах грудного ребенка, в трех домах малютки), отделением для новорожденных ЛНПИ ОММ. С 1928 г. М.С. Маслов возглавлял кафедру физиологии, гигиены и диететики раннего детского возраста, с 1930 г. — кафедру патологии детского возраста в Ленинградском научно-исследовательском институте охраны материнства и младенчества (ЛНИИ ОММ) им. Клары Цеткин [7, 11, 13].

В 1935 г. учрежден Ленинградский педиатрический медицинский институт (ЛПМИ), кафедра патологии детского возраста ЛНИИ преобразована в кафедру факультетской педиатрии ЛПМО, которую возглавил профессор М.С. Маслов [1, 5, 7, 11, 13]. Он также руководил работой трех факультетских клиник. С именем выдающегося ученого М.С. Маслова связана многолетняя история плодотворной научной, клинической и педагогической деятельности кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ (ныне СПб ГПМУ) [1, 5, 7, 11, 13].

Одними из первых сотрудников М.С. Маслова в НИИ ОММ и ЛПМИ были Ю.Н. Садыкова, Э.И. Фридман, О.П. Тимофеева, Р.М. Муравина, А.Ф. Тур, Ю.А. Котиков, Е.И. Казанская, Ю.Э. Виткинд [2, 3] (рис. 2). Заведующими первой факультетской клиникой были Э.И. Фридман (1937–1938), К.П. Иванова-Глухова (1938–1944) [1, 5, 7, 13] (рис. 2).

Коллектив кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ, сформированный после Великой Отечественной войны, представляли Г.И. Зайцева, Н.И. Тарасов, В.П. Варламова, Э.А. Антипина, Н.И. Блинова, Л.М. Пляскова, Н.В. Ананьина, А.П. Макарова, А.А. Валентинович, И.П. Хлыстова, Л.Я. Висс, М.Г. Чухловина (рис. 3) [1, 5, 7, 13].

Формирование научной педиатрической школы академика М.С. Маслова осуществлено на основе большого клинического опыта и результатов плодотворной научной работы сотрудников института ЛНПИ ОММ, ЛНИИ ОММ и кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ [1, 4, 7, 13]. В стенах ВМА, НИИ ОММ и ЛПМИ сформировалась крупнейшая научная педиатрическая школа академика М.С. Маслова [1, 4, 7, 13].

С момента учреждения кафедры факультетской педиатрии профессором М.С. Масловым и сотрудниками кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ разрабатывались вопросы аномалий конституции, реактивности детского организма, этиологии, па-



Рис. 2. Сотрудники кафедры факультетской педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института (1938)

Fig. 2. The staff of the faculty of Pediatrics of the Leningrad pediatric medical Institute (1938)

тогенеза, классификации, клиники и лечения основных заболеваний детского возраста [1–5, 7, 13].

Существенным научным и практическим вкладом в отечественную педиатрию стали работы заведующего М.С. Маслова и сотрудников кафедры детских болезней ВМА (1924–1961), посвященные проблеме реактивности детского организма, конституции и аномалий конституции (диатезов). Монография М.С. Маслова «Учение о конституциях и аномалиях конституции (диатезах) в детском возрасте и их биологическом и патологическом значении» выдержала 3 издания (1924, 1925, 1926). Этот труд по полноте и глубине охвата затронутой проблемы является единственным не только в русской, но и в мировой педиатрической литературе [1–5, 7, 12, 13].

Современное развитие сформированного приоритетного научного направления по изучению аномалий конституции и идеологии диатезов, разработанных академиком М.С. Масловым [6], получило в новой классификации диатезов и инновационных подходах к изучению наследственной предрасположенности к заболеваниям у детей [2, 3]. Одной из главных задач, стоящих перед учреждениями детского здравоохранения в то время, являлось снижение высокой детской смертности, основными причинами которой были острые расстройства пищеварения [13]. Большое практическое значение имели работы академика М.С. Маслова и его сотрудников по изучению клиники, патогенеза и лечения острых и хронических расстройств питания и пищеварения у детей грудного возраста. В научных исследованиях педиатрических кафедр ВМА и ЛПМИ, руководимых профессором М.С. Масловым, изучены изменения ферментативной активности пищеварительных соков, динамика содержания



Рис. 3. Сотрудники кафедры факультетской педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института (1960)

Fig. 3. The staff of the faculty of Pediatrics of the Leningrad pediatric medical Institute (1960)

некоторых электролитов, показателей белкового, жирового и углеводного обмена, эффективность различных методов лечения острых и хронических расстройств питания у детей [5, 7, 13].

Под руководством академика М.С. Маслова изучались отдельные звенья патогенеза и клиники токсических, септических и дистрофических состояний у детей. Исследования, начатые М.С. Масловым, по изучению патогенеза, закономерностей течения, разработке лечения острых токсикозов в раннем возрасте получили дальнейшее развитие в работах профессора А.В. Папаяна — заведующего и сотрудников кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ. Итогом явилась монография А.В. Папаяна и Э.К. Цыбулькина «Острые токсикозы в раннем детском возрасте» (1979), переизданная в 1983 г., переведенная на болгарский язык в 1984 г. [7, 9, 10].

М.С. Маслов и сотрудники кафедры факультетской педиатрии описали особенности клиники, лечения заболеваний печени, поджелудочной железы в сборниках и главах руководства по педиатрии, лекциях по педиатрии, монографии «Болезни печени и желчных путей у детей» (1951) [7, 13].

Приоритетным научным направлением академика М.С. Маслова и сотрудников кафедр ВМА и ЛПМИ стала разработка проблем сепсиса и септических состояний. В серии работ сотрудников кафедр ВМА и ЛПМИ, руководимых М.С. Масловым, отражены особенности патогенеза, клиники и лечения сепсиса у детей. Среди них публикации «Патогенез токсических, септических и дистрофических состояний у детей» (1948), «Новые данные о патогенезе септических и токсических состояний и о расстройствах регуляторных механизмов при них у детей раннего возраста» (1952), монография «Сепсис и септические состояния» (1959), существенно восполнившая потребность педиатров

в доступной литературе [7, 13]. Актуальной проблеме сердечно-сосудистой патологии у детей посвящены научные исследования, проводимые в ВМА и ЛПМИ. На кафедре факультетской педиатрии ЛПМИ разрабатывались методы диагностики и лечения ревматизма, оценивались гемодинамика при пороках сердца у детей [5, 7, 13].

В центре внимания кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ, руководимой академиком М.С. Масловым, оставались заболевания органов дыхания у детей. Изучались особенности этиологии, патогенеза, клиники, лечения пневмоний, дыхательной недостаточности. Внедрение результатов исследования в педиатрическую практику позволило снизить летальность от пневмонии. Научный и практический интерес представляют публикации М.С. Маслова по этой теме: «Особенности заболеваний органов дыхания» в руководстве по педиатрии (1938); «Достижения в области лечения пневмоний у детей раннего возраста» (1940); «Этиология и лечение пневмоний у детей раннего возраста» (1947); «Патогенез пневмоний у детей» (1948); монография «Патогенез дыхательной недостаточности при пневмониях у детей и ее лечение» (1953) [4, 5, 7, 13]. Исследования по актуальной проблеме заболеваний органов дыхания у детей и лечебно-консультативной работы 2-й факультетской клиники, перепрофилированной в 1977 г. в пульмонологическое отделение, были продолжены коллективом. Дальнейшее развитие научного направления вопросов пульмонологии, сформированного М.С. Масловым в стенах ЛПМИ, были продолжены профессором М.Г. Чухловиной [5, 7, 11, 12].

В 1958 г. по инициативе М.С. Маслова был открыт специализированный санаторий для детей, больных хроническими воспалениями легких, который через 5 лет стал носить имя профессора Михаила Степановича Маслова.

С первых дней учреждения ЛПМИ на кафедре факультетской педиатрии проводились исследования по детской нефрологии. Результаты приоритетных исследований Михаила Степановича Маслова и сотрудников кафедры обобщены в сборниках «Нефропатии детского возраста» (1935); «Нефропатии детского возраста в свете новых исследований» под редакцией Ю.А. Менделевой (1935), в главах «Краткий учебник детских болезней» (1933), руководства по педиатрии «Особенности патологии мочеполовой сферы» (1938), «Болезни почек у детей» (1963) [4, 7, 9, 13].

Выполнены и защищены фундаментальные диссертационные исследования по актуальным проблемам нефрологии на соискание ученой степени

доктора медицинских наук сотрудниками кафедры факультетской педиатрии: доцентом И.О. Фридманом «Об особенностях жирового обмена при нефропатиях» (1940) и доцентом А.А. Валентинович «Клиника нефритов у детей» (1965) при научном консультировании академика М.С. Маслова; доцентом А.В. Папаяном «Внутрисосудистое свертывание в патогенезе заболеваний почек у детей» (1974) при научном консультировании академика А.Ф. Тура, профессоров А.В. Цинзерлинга и З.Д. Федоровой; доцентом Н.Д. Савенковой «Нефротический синдром в детском возрасте: этиологические, клинко-морфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации» (1996) при научном консультировании профессора А.В. Папаяна; доцентом А.А. Кузнецовой «Сочетание онтогенетического и клинического методов эволюционной физиологии в анализе механизма регуляции функции почек» (2006) при научном консультировании академика Ю.В. Наточина; доцентом Ж.Г. Левиашвили «Тубулопатии с ведущим синдромом рахита, почечного канальцевого ацидоза и алкалоза, редкие синдромы у детей» (2016) при научном консультировании профессора Н.Д. Савенковой [8–11]. Следует особо отметить, что А.В. Папаяну за диссертацию кандидата медицинских наук «Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови у здоровых детей и при некоторых заболеваниях системы крови» президиумом АМН СССР присуждена премия имени М.С. Маслова [9, 10].

Верным учеником и последователем педиатрической школы М.С. Маслова, заведующей кафедрой факультетской педиатрии (1962–1974) профессором А.А. Валентинович в стенах института сформировано новое приоритетное научное направление по исследованию клиники, особенностей водно-солевого обмена при гломерулонефритах у детей [8, 9]. Под руководством А.А. Валентинович выполнены и защищены 11 диссертаций кандидата медицинских наук.

В 1974 г. осуществлено преобразование 1-й факультетской педиатрической клиники в специализированную нефрологическую. Под руководством профессора А.В. Папаяна кафедра факультетской педиатрии и специализированная нефрологическая клиника стали лечебно-консультативным и научно-координационным, учебным центром по вопросам детской нефрологии [9, 10, 12]. С 1974 по 2002 г. профессор А.В. Папаян являлся главным внештатным детским нефрологом Санкт-Петербурга [9, 10].

В стенах ЛПМИ, СПб ГПМА, СПб ГПМУ создана крупнейшая в стране образовательная школа

по педиатрической нефрологии: первичная специализация (с 1971 г.), городская школа нефрологов (с 1974 г.), усовершенствование педиатров (с 1992 г.), клиническая ординатура по нефрологии (с 1997 г.), в настоящее время — непрерывное медицинское образование и стажировка по нефрологии [9–12]. Под руководством А.В. Папаяна выполнены и защищены 62 диссертации кандидата медицинских наук, при научном консультировании — 1 диссертация доктора медицинских наук [9, 10].

Созданная заслуженным деятелем науки РФ, академиком РАЕН А.В. Папаяном современная научная педиатрическая нефрологическая школа признана в России и за рубежом, получила дальнейшее развитие продолжателем школы профессором Н.Д. Савенковой и коллективом кафедры» [9–11]. Под руководством Н.Д. Савенковой выполнены и защищены 24 диссертации кандидата медицинских наук, при научном консультировании подготовлена 1 диссертация доктора медицинских наук [10, 11].

Кафедра факультетской педиатрии ЛПМИ, руководимая М.С. Масловым, являлась в стране одной из ведущих. Проблеме подготовки кадров для практического здравоохранения М.С. Маслов уделял большое внимание, что нашло отражение в публикациях: «Об организации практических занятий на клинических кафедрах» (1940), «За правильное распределение функций на кафедре» (1946), «Повышение научной квалификации преподавателей» (1946), «О методике практических занятий на клинических кафедрах» (1955) [1, 4, 7, 13]. На методических совещаниях кафедры факультетской педиатрии Михаил Степанович подчеркивал значение педагогического умения в ведении практических занятий для студентов [1, 7, 12, 13]. Педагог, умудренный опытом заведующего педиатрической кафедрой, воспитал несколько поколений студентов, обучающихся в ЛПМИ. Лекции М.С. Маслова по педиатрии для студентов отличались научной новизной, содержательностью, мастерским изложением, сопровождалась демонстрацией больного ребенка [1, 5, 7, 12, 13].

М.С. Маслов — педиатр большой эрудиции, сохранивший здоровье и вернувший радость жизни сотням тысяч больных детей. В 1960 г. [1, 12] на 75-летнем юбилее в своей речи он отметил: «Мы знаем счастье выздоровления ребенка. Если нам удалось сделать все, чтобы заболеваемость и смертность детей стали меньше, это самая главная награда, которую я могу получить за мою работу». Свой большой клинический опыт и мастерство М.С. Маслов щедро передавал молодым врачам.

По учебникам и монографиям профессора М.С. Маслова учились многие поколения врачей педиатров нашей страны [1, 5, 7, 12, 13]. Последними его фундаментальными трудами были «Лекции по факультетской педиатрии» (1960), «Справочник педиатра» (1961) [5, 7, 13].

Монографии заслуженного деятеля науки РСФСР, академика М.С. Маслова [4, 5, 7, 13] «Учение о конституциях и аномалиях конституции (диатезах) в детском возрасте и их биологическом и патологическом значении» (1924, 1925, 1926); «Основы учения о ребенке и особенностях его развития» в 2-х томах (1926–1927), переизданная (1928, 1930, 1932); «Краткий учебник детских болезней» (1933), переизданный и дополненный (1935, 1939, 1942, 1952, 1953); «Учебник детских болезней» (1940, 1946, 1956); «Диагноз и прогноз детских заболеваний» (1948); «Лекции по факультетской педиатрии» в 2-х частях (1957, 1960); «Справочник педиатра», под ред. М.С. Маслова (1961).

Академик М.С. Маслов — автор свыше 200 научных работ, из них 16 монографий, 8 учебников. Его учебники и монографии переведены на болгарский, сербский, китайский, корейский, румынский и албанский языки [4, 5, 7, 13]. Под руководством академика М.С. Маслова выполнены и защищены 36 диссертаций кандидата медицинских наук, при научном консультировании подготовлены 10 диссертаций докторов наук [4, 5, 7, 9, 11, 13]. Академик АМН СССР А.Ф. Тур отметил существенный вклад крупного ученого и педагога в высшее медицинское образование: «Велика роль М.С. Маслова в деле подготовки кадров научных работников. Из его учеников и сотрудников заведуют или заведовали кафедрами в различных медицинских институтах: М.С. Бокерия, В.С. Вайль, А.А. Валентинович, В.П. Давыдов, Г.И. Зайцева, В.Ф. Знаменский, Ш.З. Ибраев, П.И. Ильинский, Ю.А. Котиков, Л.Г. Лейвиков, Е.С. Малыжева, В.И. Морев, Р.М. Муравина, Г.А. Николаев, М.С. Осетринкина, М.Ф. Руднев, В.Л. Стырикович, А.Ф. Тур, Э.И. Фридман, Н.А. Шалков, Л.А. Юрьева. Кроме того, М.С. Масловым подготовлено 18 доцентов и 45 ассистентов, работающих в медицинских и научно-исследовательских институтах Советского Союза» [13].

Михаил Степанович Маслов вел большую научно-общественную работу.

Академик АМН СССР М.С. Маслов был бесспорным председателем Ленинградского общества детских врачей, активным членом Всесоюзного общества детских врачей и исполнительного комитета Международной ассоциации педиатров,



Рис. 4. 75-летний юбилей заслуженного деятеля науки РСФСР, академика АМН М.С. Маслова (22.06.1960)

Fig. 4. 75th anniversary of the honored scientist of the RSFSR, academician of the AMN M.S. Maslov (22.06.1960)

редколлегии журналов «Педиатрия», «Вопросы охраны материнства и детства», действительным членом Польской, Болгарской, Французской академий наук.

Светлый образ ученого-мыслителя воссоздают воспоминания коллег и учеников. Академик АМН СССР А.Ф. Тур подчеркивал: «В своей исследовательской деятельности, продолжавшейся более полувека, Михаил Степанович никогда не останавливался, всегда шел вперед, искал новое и часто говорил своим ученикам и сотрудникам: „Кто остановится, тот неизбежно покатится назад, быстро отстанет от современного уровня науки“» [13].

В своих воспоминаниях профессор А.А. Валентинович написала: «Михаил Степанович всегда говорил, что вдумчивый врач в каждом больном должен черпать материал для увеличения своего научного багажа и получить в своей врачебной деятельности то глубокое, высшее удовлетворение, какое дает сочетание научного анализа и успешно проведенного лечения» [1].

Черты характера удивительного человека, великого ученого охарактеризовал академик АМН СССР А.Ф. Тур: «Тем людям, кто мало знал М.С. Маслова или встречался с ним впервые, иногда могло показаться, что он человек чрезмерно замкнутый. Это впечатление совершенно ошибочно. Михаил Степанович отличался большой скромностью, пожалуй, некоторой застенчивостью, он был человеком чутким, мягким, очень доброжелательным и весьма внимательным к окружающим. К людям он относился требовательно, как к самому себе. К детям Михаил Степанович относился с большой любовью» [13]. «Михаил Степанович был человеком высокого роста и атлетического телосложения, мужественным и спокойным, с тихим голосом, контрастировавшим с весомостью каждого слова, он

хорошо знал и ценил литературу, искусство, музыку. Выраженная художественная одаренность Михаила Степановича проявлялась в его игре на виолончели» [2, 7, 13].

В выпуске газеты ЛПМИ «Советский педиатр» 1985 г. [12], полностью посвященном 100-летию юбилею академика М.С. Маслова (1885–1985), заведующий кафедрой факультетской педиатрии профессор А.В. Папаян и профессор М.Г. Чухловина написали: «Память о Михаиле Степановиче — большом человеке, талантливом ученом, учителе и враче не померкнет, его жизнь всегда будет служить примером для настоящего и будущего поколений врачей, ученых. Сотрудники отдадут дань благодарности и глубокого уважения основоположнику кафедры факультетской педиатрии, академику М.С. Маслову».

О деятельности выдающегося ученого, педагога, педиатра Михаила Степановича Маслова написана книга Г.Л. Микиртичан «М.С. Маслов (1885–1961)», под редакцией А.И. Клиорина [7].

Верность своей профессии — педиатрии — великий ученый М.С. Маслов пронес через всю свою жизнь. Свой 75-летний юбилей заслуженный деятель науки РСФСР, академик АМН СССР М.С. Маслов встречал в зените научной славы и всеобщего признания. Михаил Степанович Маслов имел высочайший профессиональный авторитет. В актовой речи на торжественном заседании, посвященном его 75-летию (22.06.1960), он произнес: «Педиатрия — это самая чудесная, самая благородная специальность. Если бы меня спросили, какую бы профессию я выбрал, если бы был молод, с полной ответственностью говорю: я пошел бы на педиатрический факультет» [1, 7, 12] (рис. 4).

Заслуги М.С. Маслова в деле развития отечественной педиатрии высоко оценены. В 1935 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки РСФСР», в 1943 г. — звание генерал-майора медицинской службы, в 1945 г. он избран действительным членом АМН СССР. В 1940 г. М.С. Маслов награжден орденом Красной Звезды, в 1946 г. — орденом Трудового Красного Знамени, в 1947 г. — орденом Ленина, в 1948 г. — вторым орденом Трудового Красного Знамени.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ М.С. Маслов вошел в историю как великий ученый, один из создателей Российской научной педиатрической школы, как педагог, воспитавший несколько поколений педиатров и научных кадров, как врач, вернувший здоровье сотням тысяч больных детей. Ученый, педагог, врач и общественный деятель Михаил Степанович Маслов является гор-

достью отечественной педиатрической науки, образования и здравоохранения.

3 июня 2020 г. произошло знаменательное событие в истории университета — открытие мемориальной доски академику АМН СССР М.С. Маслову, посвятившему свою профессиональную жизнь педиатрии. Мы гордимся славной историей кафедры факультетской педиатрии, возглавляемой академиком М.С. Масловым с 1930 по 1961 г.

Стало традицией каждое 5-летие проводить коллективами кафедр детских болезней ВМА и факультетской педиатрии СПбГПМА/СПбГПМУ конференции к юбилею М.С. Маслова, свидетельствующие о неугасимой памяти и признании его большого вклада в развитие отечественной педиатрической науки, образования и здравоохранения.

Традиции научной и клинической педиатрической школы М.С. Маслова бережно сохранены и продолжены кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ/СПбГПМА/СПбГПМУ под руководством заведующих профессора А.А. Валентинович (1961–1974), заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.В. Папаяна (1974–2002), профессора Н.Д. Савенковой (с 2002 г. по настоящее время).

ЛИТЕРАТУРА

1. Валентинович А.А. Большой ученый // Советский педиатр. – 1966. – № 20. [Valentinovich AA. Bol'shoi uchenyi. *Sovetskii pediater*. 1966;(20). (In Russ.)]
2. Клиорин А.И. Воспоминания о М.С. Маслове ученика и сотрудника // Педиатрия: из XIX в XXI век: материалы конференции. – СПб., 2005. – С. 3–4. [Kliorin AI. Vospominaniya o M.S. Maslove uchenika i sotrudnika. (Conference proceedings) *Pediatriciya: iz XIX v XXI vek: materialy konferentsii*. Saint Petersburg; 2005. P. 3-4. (In Russ.)]
3. Кобринский Б.А., Жаков Я.И., Сухоруков В.С. Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 2. – С. 5–12. [Kobrin'sky BA, Zhakov Yal, Sukhorukov VS. The problem of predisposition to diseases: classic approaches and modern technologies. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2019;64(2):5-12. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-5-12>.
4. Леванович В.В., Савенкова Н.Д., Микиртичан Г.Л. М.С. Маслов — основатель кафедры факультетской педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института // Педиатрия: из XIX в XXI век: материалы конференции. – СПб., 2005. – С. 10–14. [Levanovich VV, Savenkova ND, Mikirtichan GL. M.S. Maslov — osnovatel' kafedry fakul'tetskoy pediatrii Leningradskogo pediatricheskogo meditsinskogo instituta. (Conference proceedings) *Pediatriciya: iz XIX v XXI vek: materialy konferentsii*. Saint Petersburg; 2005. P. 10-14. (In Russ.)]
5. Леванович В.В., Савенкова Н.Д. Выдающийся деятель отечественной педиатрии М.С. Маслов (к 130-летию со дня рождения) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 5. – С. 152–155. [Levanovich VV, Savenkova ND. Distinguished scientist of Russian pediatrics M.S. Maslov (on the occasion of his 130th birthday anniversary). *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2015;60(5): 152-155. (In Russ.)]
6. Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии. – Л.: Медгиз, Ленинградское отд., 1960. – 203 с. [Maslov MS. Lektsii po fakul'tetskoy pediatrii. Leningrad: Medgiz, Leningradskoe otd.; 1960. 203 p. (In Russ.)]
7. Микиртичан Г.Л. М.С. Маслов (1885–1961) / Под ред. А.И. Клиорина. – М.: Медицина, 1990. – 176 с. [Mikirtichan GL. M.S. Maslov (1885–1961). Ed. by A.I. Kliorin. Moscow: Meditsina; 1990. 176 p. (In Russ.)]
8. Савенкова Н.Д. Профессор Александра Антоновна Валентинович (к 110-летию со дня рождения) // Нефрология. – 2020. – Т. 24. – № 1. – С. 105–106. [Savenkova ND. Professor Alexandra Antonovna Valentinovich (to the 110th anniversary of birth). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(1):105-106. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-105-106>.
9. Савенкова Н.Д. Памяти выдающегося ученого, педиатра, педагога Альберта Вазгеновича Папаяна. – СПб.: СпецЛит, 2016. – 117 с. [Savenkova ND. Pamyati vydayushchegosya uchenogo, pediatera, pedagoga Al'berta Vazgenovicha Papayana. Saint Petersburg: SpetsLit; 2016. 117 p. (In Russ.)]
10. Савенкова Н.Д., Папаян К.А. Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается (к 80-летию со дня рождения) // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 180–183. [Savenkova ND, Papayan KA. Pamyati Al'berta Vazgenovicha Papayana posvyashchaetsya (k 80-letiyu so dnya rozhdeniya). *Pediatr*. 2016;7(2):180–183. (In Russ.)]
11. Иванов Д.О., Микиртичан Г.Л., Александрович Ю.А., и др. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет: страницы истории / Под ред. Д.О. Иванова. – СПб.: СПбГПМУ, 2020. – 608 с. [Ivanov DO, Mikirtichan GL, Aleksandrovich YuA, et al. Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy pediatricheskiy meditsinskiy universitet: stranitsy istorii. Ed. by D.O. Ivanov. Saint Petersburg: Saint Petersburg state pediatric medical University; 2020. 608 p. (In Russ.)]
12. Академик М.С. Маслов (1885–1985) // Советский педиатр. – 1985. – № 19. [Akademik

- M.S. Maslov (1885–1985). *Sovetskii pediater*. 1985; (19). (In Russ.)
13. Тур А.Ф. Выдающиеся деятели отечественной медицины и здравоохранения: М.С. Маслов. – М.: Медицина, 1969. – 52 с. [Tur AF. Vydayushchiye-sya deyateli otechestvennoy meditsiny i zdra-vookhraneniya: M.S. Maslov. Moscow: Meditsina; 1969. 52 p. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Надежда Дмитриевна Савенкова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru.

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

◆ Information about the authors

Nadezhda D. Savenkova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Health Ministry of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru.

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

ПАМЯТИ ЕВГЕНИЯ ИОСИФОВИЧА ШВАРЦА

© В.Н. Горбунова

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

Для цитирования: Горбунова В.Н. Памяти Евгения Иосифовича Шварца // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 99–105.
<https://doi.org/10.17816/PED11499-105>

Поступила: 19.06.2020

Одобрена: 23.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Е.И. Шварц стоял у истоков отечественной молекулярной генетики: под его руководством в нашей стране впервые был освоен и применен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Научные интересы Е.И. Шварца, выпускника Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) 1967 г., первоначально состояли в изучении метаболических проявлений наследственных заболеваний. С 1985 г. он начал работать в лаборатории молекулярной генетики Ленинградского института ядерной физики (ЛИЯФ). Вскоре Е.И. Шварц приступил к воспроизведению и внедрению недавно предложенного К. Мюллисом метода ПЦР. Определенную роль в успехе его начинания сыграл тот факт, что в ЛИЯФ проводились считавшиеся фундаментальными и только исследования термостабильной полимеразы, оказавшейся ключевым ферментом ПЦР. Е.И. Шварц инициировал и разработку первых отечественных ПЦР-амплификаторов. Потенциал нового метода был успешно продемонстрирован Е.И. Шварцем в многолетних исследованиях молекулярной эпидемиологии моногенных болезней: фенилкетонурии, семейной гиперхолестеринемии, наследственных нарушений гемостаза и т. п. Уделяя большое внимание практическому внедрению ДНК-анализа, Е.И. Шварц внес вклад в оптимизацию методики выделения нуклеиновых кислот из пятен высушенной крови и иных источников, «субоптимальных» для лабораторного специалиста, но идеальных для массового применения. Еще одна область — изучение роли полиморфных аллелей в генезе частых многофакторных заболеваний. Значимость фигуры Е.И. Шварца в развитии отечественной науки была связана еще и с тем энтузиазмом, с которым он распространял новые знания среди клиницистов и лабораторных генетиков: им было налажено тесное и плодотворное сотрудничество между самыми различными специалистами. В 1989 г. Е.И. Шварц создал и до 2001 г. возглавлял кафедру медицинской генетики ЛПМИ — одну из первых в нашей стране. В 2001 г. он организует отдел молекулярно-генетических технологий при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ). В 2003 г. Е.И. Шварц скоропостижно скончался, оставив после себя добрую память многочисленных учеников и продолжателей его дела.

Ключевые слова: молекулярная генетика; история науки; полимеразная цепная реакция; ген; мутация.

IN MEMORIAM OF EVGENY IOSIFOVICH SCHWARTZ

© V.N. Gorbunova

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

For citation: Gorbunova VN. In memoriam of Evgeny Iosifovich Schwartz. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):99-105.
<https://doi.org/10.17816/PED11499-105>

Received: 19.06.2020

Revised: 23.07.2020

Accepted: 26.08.2020

E.I. Schwartz stood at the foundation of Russian molecular genetics: he was the first to apply the novel method of polymerase chain reaction (PCR) in this country. E.I. Schwartz graduated from the LPMI at 1967. His area of research belonged at first to the realm of the metabolic manifestations of hereditary diseases. Since 1985, he began working at the Laboratory of Molecular Genetics, Leningrad Institute of Nuclear Physics (LINP). Shortly thereafter, E.I. Schwartz began to reproduce and implement the PCR, recently proposed by K. Mullis. Coincidentally, the seemingly purely fundamental studies of thermostable polymerase, which turned out to be the key PCR enzyme, had been independently conducted in LINP and contributed to the success of E.I. Schwartz undertaking. He also initiated the development of the first Russian thermocyclers. He implemented PCR in fruitful long-term research projects on the molecular epidemiology of monogenic diseases: phenylketonuria, familial hypercholesterolemia, hereditary disorders of hemostasis, etc. E.I. Schwartz optimized the methods of isolating nucleic acids from dried blood spots and other sources, “suboptimal” for a laboratory specialist, but ideal for screening and forensic

practice. Another field of his research was to elucidate the role of polymorphic alleles in multifactorial diseases. E.I. Schwartz enthusiastically propagated the new molecular approaches among clinicians and laboratory geneticists: he established close and fruitful collaborations between specialists of the vastly divergent backgrounds. In 1989 E.I. Schwartz founded the Department of Medical Genetics of LPMI, which was one of the first such departments in U.S.S.R. In 2001, he founded the Department of Molecular Genetic Technologies in I.P. Pavlov's St. Petersburg State Medical University. In 2003, E.I. Schwartz has passed away, leaving behind him the good memory of numerous students and successors of his work

Keywords: molecular genetics; history of science; polymerase chain reaction; gene; mutation.

В этом году исполнилось 80 лет со дня рождения профессора Евгения Иосифовича Шварца и 17 лет, как этого выдающегося ученого нет больше с нами. Е.И. Шварц родился перед самой войной в г. Бобруйске в Белоруссии. Он бережно хранил память о своем отце, военном летчике, погибшем в боях под Москвой в 1942 г. В детстве характер Шварца в значительной степени формировался под влиянием его отчима, бывшего в годы войны командиром разведчиков в том партизанском отряде, в котором Женя с мамой скрывались от немцев, а после войны — директором школы в Бобруйске.

В 1961 г. Е.И. Шварц поступил в Ленинградский педиатрический медицинский институт. Уже в студенческие годы он увлекся биохимией и генетикой и с энтузиазмом изучал эти предметы, занимаясь в СНО под руководством Елены Александровны Савельевой-Васильевой, о которой он с теплотой вспоминал на протяжении всей своей жизни. В этом СНО в разное время занимались Олег Александрович Розенберг, Виктор Глебович Вахарловский, Вячеслав Вениаминович Красильников, ставшие в дальнейшем крупными специалистами в области биохимической и клинической генетики. После окончания института у Е.И. Шварца не было сомнений в выборе направления своей научной и практической деятельности, и он приложил немало усилий, чтобы попасть в недавно организованную академическую группу Евгении Федоровны Давиденковой, в которой в тот период разворачивались исследования по цитогенетике, клинической и биохимической генетике человека. Уже в 1971 г. Евгений Иосифович защитил кандидатскую диссертацию «Нарушения углеводного метаболизма в мышечной ткани больных миодистрофией Дюшенна» [14], а в 1982 — докторскую диссертацию на тему «Метаболические основы иммунологических нарушений в клетках с трисомией по 21 хромосоме» [15]. По результатам проведенного исследования Е.И. Шварц выдвинул гипотезу, что иммунологические нарушения при синдроме Дауна обусловлены дефектами репарации ДНК, которые в сочетании с ускоренным катаболизмом тканей приводят к повышению концентрации дезоксирибонуклеотидов, ингибированию Т-системы иммунитета и развитию метаболической иммунодепрессии.

В тот период научные интересы многих генетиков, в том числе и Е.И. Шварца, повернулись в сторону молекулярной медицины, и рамки академической группы стали для него тесны. В 1985 г. ему удалось перейти на работу в лабораторию молекулярной генетики Ленинградского института ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН, которую возглавлял Владислав Александрович Ланцов — ученик Семена Ефимовича Бреслера — крупнейшего специалиста в области физической химии и биофизики, одного из основателей отечественной молекулярной биологии.

Евгений Иосифович сумел убедить В.А. Ланцова в необходимости проведения молекулярных исследований не только на микроорганизмах, чем и занимались в лаборатории до прихода Шварца, но и на моделях наследственных заболеваний человека. Для реализации этой идеи вокруг Евгения Иосифовича быстро сформировалась рабочая группа, которая в 1992 г. была выделена в отдельную лабораторию молекулярной генетики человека, в которую вошли такие известные в дальнейшем исследователи, как А.А. Гольцов, С.Е. Хальчицкий, А.И. Кузьмин. В 1985–1986 гг. группа занималась конструированием кДНКовой библиотеки генов печени на основе бактериофага λ gt10 с целью ее использования для анализа генов наследственных заболеваний человека, в частности, фенилкетонурии [12]. В этой работе, которая проводилась совместно с сотрудниками нескольких московских институтов, впервые в стране были налажены многие методы генной инженерии.

Вскоре после завершения этой двухлетней трудоемкой работы появились публикации об изобретении метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), значительно облегчающего молекулярную диагностику мутаций. Евгений Иосифович оперативно принял решение как можно быстрее освоить новую технологию [13]. Это требовало определенного мужества. Только что были успешно завершены работы по созданию библиотеки генов, и путь к молекулярной диагностике мутаций был открыт. Но появился новый эффективный метод диагностики, и Е.И. Шварц, преодолев свои амбиции, все силы направляет на его разработку [6, 7, 11].

Для этого в лаборатории уже были определенные предпосылки.

Задолго до открытия ПЦР в лаборатории молекулярной диагностики проводились исследования особенностей репликации ДНК в экстремальных условиях повышенных температур. Для решения этой проблемы исполнитель темы О.К. Кабоев разработал метод изоляции и очистки термофильной ДНК-полимеразы из культуры бактерий, живущих в горячих источниках Курильских островов. Оказалось, что именно этот фермент необходим для проведения ПЦР. Его качество было вполне удовлетворительным. Кроме того, специфичность ПЦР определяется присутствием в реакционной смеси коротких олигонуклеотидов, комплементарных концам синтезируемого фрагмента ДНК, так называемых праймеров. В то время их производство также было непростым делом. Но была достигнута договоренность с профессором Ю.А. Берлиным из Московского института биоорганической химии об их синтезе. Приборов для автоматического проведения ПЦР (амплификаторов, или термоциклеров) еще не существовало, и работу осуществляли вручную, переставляя штативы с пробирками в водяные бани с заданной температурой. Условия проведения реакции, температурные и временные режимы отработывали экспериментально. Понимая важность ПЦР для молекулярной диагностики, Евгений Иосифович инициировал работы по созданию отечественных амплификаторов, которые были разработаны на элементах Пелтье группой исследователей во главе с Александром Третьяковым.

Таким образом, под руководством и непосредственном участии Е.И. Шварца впервые в России был налажен метод ПЦР и использован для диагностики мутаций в генах β -талассемии, фенилкетонурии [4, 11], а затем и муковисцидоза [16], а также для проведения геномной дактилоскопии, широко используемой в настоящее время в судебной медицине [26].

Открытие ПЦР — это революционное событие в области молекулярной генетики. Исследования индивидуальных генетических особенностей с использованием технологий геномных и кДНК-библиотек требовали огромного труда, времени и больших финансовых затрат. С помощью ПЦР они совершались фантастически быстро. Достаточно знать нуклеотидную последовательность интересующего участка генома, заказать праймеры и уже через несколько дней можно получить информацию о наличии специфических мутаций у отдельного индивидуума.

Одной из авторских разработок этого коллектива было усовершенствование метода ПЦР примени-

тельно к анализу пятен крови, иммобилизованной на различных носителях — тест-полоски Гатри, капроновые фильтры, фильтровальная бумага и т. д., что существенно облегчало и ускоряло достаточно трудоемкую работу по сбору, хранению и передаче биологического материала. В этом тоже несомненный мировой приоритет лаборатории Е.И. Шварца [27, 29, 30].

С 1987 по 1991 г. Е.И. Шварц входит в проблемную комиссию по молекулярной генетике человека Минздрава СССР. Долгие годы и до конца жизни он является членом редакционной коллегии международного журнала «Molecular Genetics and Metabolism».

Евгений Иосифович был убежденным сторонником необходимости внедрения теоретических разработок в области медицинской генетики в клиническую практику врачей. По его настоянию в Ленинградском педиатрическом институте в 1989 г. был создан научно-учебный комплекс, в состав которого наряду с учебной кафедрой медицинской генетики вошла его научная лаборатория молекулярной генетики человека Ленинградского института ядерной физики (ЛИЯФ). На базе этого комплекса студенты и преподаватели клинических кафедр педиатрического и других медицинских институтов могли обучаться практическим методам ДНК-диагностики и проводить научные исследования по частным разделам молекулярной медицины.

Идея создания такого комплекса, расположенного в стенах клинического учреждения и объединяющего академическую лабораторию и учебную кафедру, была поддержана как администрацией Педиатрического института, в первую очередь, в лице его ректора профессора Вячеслава Петровича Алферова, так и руководителем отдела молекулярной и радиационной биологии ЛИЯФ Виктором Николаевичем Фомичевым, что и обеспечило ее дальнейшее продвижение в Академии медицинских наук и финансовое обеспечение в Минздраве СССР.

Евгений Иосифович сумел зажечь своим энтузиазмом известных специалистов из разных медицинских учреждений города, уже имевших ученые степени и звания, и привлечь их к работе на кафедре медицинской генетики Педиатрического института. И хотя опыта преподавания в медицинском вузе у них не было, коллективом кафедры под руководством Е.И. Шварца была разработана уникальная система генетического образования будущих врачей.

Впечатляющими оказались результаты научной деятельности созданного комплекса. Два основных принципа предопределили этот успех: тесное взаимодействие с клиническими кафедрами

Педиатрической академии и некоторых других медицинских учреждений города и привлечение к работе большого числа молодых специалистов как врачей, так и лаборантов, многие из которых были выпускниками либо организованной в свое время С.Е. Бреслером кафедры биофизики Ленинградского политехнического института, либо Технологического института.

Упор в научных исследованиях был сделан не только на изучение молекулярной природы моногенных заболеваний, но и на анализе генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию наиболее частой социально значимой многофакторной патологии. Работы в этом направлении в нашей стране еще не проводились.

Уже через год после создания комплекса начато сотрудничество с руководимой Юрием Романовичем Ковалевым кафедрой факультетской терапии Педиатрической академии по изучению наследственной предрасположенности к ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии [9, 20, 22, 25, 31]. С 1992 г. к этим исследованиям подключилась кафедра педиатрии № 3 Игоря Михайловича Воронцова. Было создано новое научное направление, связанное с анализом формирования в детстве предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям [5, 8]. Совместно с кафедрой факультетской педиатрии, возглавляемой Альбертом Вазгеновичем Папаяном, проведена серия работ по изучению патогенетических механизмов развития артериальных и венозных тромбозов у детей в норме и при нефропатиях [10, 30].

Контакты лаборатории Е.И. Шварца с медицинскими учреждениями не ограничивались только Педиатрической академией. Так, совместно с лабораторией биохимической генетики Института экспериментальной медицины (ИЭМ) (руководитель чл.-корр. РАМН Владимир Соломонович Гайцхоки) исследован спектр мутаций при семейной гиперхолестеринемии [21, 23, 26]. С 1997 г. работы в области молекулярной кардиологии проводятся в тесном сотрудничестве с кафедрой факультетской терапии 1-го Ленинградского медицинского института (ЛМИ), руководимой Владимиром Андреевичем Алмазовым, а затем Евгением Владимировичем Шляхто [1, 2]. Одним из интереснейших направлений проводимых в это время научных исследований является изучение генетических факторов риска развития сосудистых осложнений при диабете [28]. В отдельное направление можно выделить работы по генетической предрасположенности и наследственным формам болезни Паркинсона [17–19]. В это время под руководством Е.И. Шварца было защищено более 20 диссертаций.

Большую практическую и дружескую помощь молодым сотрудникам лаборатории Е.И. Шварца оказывали сотрудники лаборатории молекулярной генетики ЛИЯФ, возглавляемой профессором В.А. Ланцовым. Эта лаборатория также, как и лаборатория Шварца, территориально располагалась в Консультативно-диагностическом центре Педиатрического института.

Важным результатом проводимых исследований является создание уникальных банков ДНК больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом и пожилом возрасте, пациентов с ишемическим тромботическим инсультом, венозным тромбозом, варикозным расширением вен, артериальной гипертензией, сахарным диабетом первого типа, бронхолегочной патологией, болезнью Паркинсона.

Отдельно хочется рассказать об атмосфере, царившей в лаборатории. В ней «бал правил» молодежь. Евгений Иосифович ежедневно с каждым из сотрудников, будь то аспирант, ординатор или лаборант, обсуждал все произошедшие накануне события и разрабатывал план дальнейших действий. Он близко к сердцу принимал неудачи и промахи молодых специалистов и был с ними достаточно строг, но одновременно и демократичен, с пониманием относясь к их личным проблемам. Будучи страстным человеком, Евгений Иосифович не всегда мог сдерживать свои эмоции. Он совершенно не терпел предательства, и иногда даже при малейшем подозрении на это, часто не всегда обоснованном, мог резко перейти «от любви к ненависти», однако и к себе он был достаточно требователен. Такое равнодушное отношение шефа к сотрудникам и проводимым ими исследованиям вызывало ответное уважение, переходящее иногда в обожание.

Очень важным организующим моментом в деятельности как кафедры, так и лаборатории были еженедельные научные семинары, которые Евгений Иосифович проводил лично. Он обладал колоссальной научной эрудицией, ни одна актуальная публикация по молекулярной генетике человека не оставалась без его внимания. Этому способствовало также прекрасное для того времени информационное обеспечение ЛИЯФ. В отсутствие интернета в институт еженедельно привозили выставку свежих поступлений из Библиотеки Академии наук, и можно было из любого журнала заказать фотокопию статьи и оперативно ее получить. Но самое главное, Евгений Иосифович сам каждую субботу проводил в Публичной библиотеке и очень радовался, встречая там своих сотрудников. Он имел разрешение на вынос журналов, в большом количестве привозил их на работу и нужное ксерокопировал. На семинарах регулярно заслушивались отчеты сотрудников

о состоянии дел в разрабатываемых ими областях, а также обзоры по самым актуальным вопросам современной генетики. Было «жарко», если докладчик оказывался менее информирован, чем шеф.

Нельзя не вспомнить о совместных веселых застольях, также способствующих формированию дружеской атмосферы в лаборатории. Поводом могли быть официальные праздники, дни рождения и другие приятные события, которые хотелось отметить вместе. Евгений Иосифович блистал на этих торжествах своим остроумием и великолепным чувством юмора.

В 2001 г. при поддержке ректора академика Н.А. Яицкого и проректора по науке профессора Э.Э. Звартау Шварц организует отдел молекулярно-генетических технологий в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова и переходит туда на работу вместе с сотрудниками своей лаборатории. Наряду с продолжением исследований по молекулярной кардиологии и болезни Паркинсона приоритетными становятся работы по наследственным формам тромбофилии и фармакогенетике [3, 24]. Кафедра медицинской генетики остается в Педиатрической академии.

Деятельность Шварца не ограничивалась учреждениями Санкт-Петербурга. В 2000 г. Е.И. Шварц является сотрудником «Transgenomic Gaithersburg MD» (США); в 2001–2003 гг. активно содействует развитию молекулярно-генетических исследований в НИИ физико-химической медицины и Научном центре здоровья детей РАМН в Москве.

Жизнь Е.И. Шварца оборвалась неожиданно. Возвращаясь с дачи, они с супругой застряли в «пробке». Случился сердечный приступ, и не было лекарств, чтобы его остановить. Погруженный целиком в науку, тщательно относясь к малейшим деталям проводимых исследований, тратя всю свою энергию на продвижение любимого дела, Е.И. Шварц совершенно не заботился о себе и своем здоровье.

Молодежь, прошедшая школу Е.И. Шварца, в большинстве своем разлетелась по миру. Остались немногие — С.Н. Пчелина, О.В. Сироткина, С.Е. Хальчицкий, В.И. Ларионова. Ученики Шварца успешно продолжают генетические исследования в различных отечественных и зарубежных лабораториях, но каждый из них с теплотой вспоминает о своем первом учителе.

Автор выражает благодарность *Сергею Егоровичу Хальчицкому* и вдове Евгения Иосифовича Шварца *Яне Ефимовне Вилк* за прочтение рукописи и ценные замечания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В., и др. А1166С полиморфизм гена рецептора 1 типа ангиотензина II и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте // Российский кардиологический журнал. – 2000. – Т. 5. – № 6. – С. 5–9. [Berkovich OA, Bazhenova EA, Volkova EV, et al. A1166C polymorphism of the gene for angiotensin ii receptor 1st type and endothelial dysfunction in men with a history of myocardial infarction in young age. Russian journal of cardiology. 2000;5(6):5-9. (In Russ.)]
2. Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В., и др. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у мужчин, перенесших инфаркт миокарда // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87. – № 5. – С. 642–648. [Berkovich OA, Bazhenova EA, Volkova EV, et al. I/D polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene in men with myocardial infarction at young age. Russian journal of physiology. 2001;87(5):642-648. (In Russ.)]
3. Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Кадинская М.И., и др. Структурные полиморфизмы гена CYP2C9 и их значение в профилактике тромбоэмболических осложнений варфарином у больных с искусственными клапанами сердца // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. – 2003. – Т. 10. – № 4. – С. 40–46. [Vavilova TV, Sirotkina OV, Kadinskaya MI, et al. Strucural polymorphisms in CYP2C9 gene and their significance in the prophylaxis of thromboembolic complcations in patients with artificial heart valves. The Scientific notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State medical university. 2003;10(4):40-46. (In Russ.)]
4. Гольцов А.А., Сурин В.Л., Лукьяненко А.В., и др. Характер двух мутационных повреждений β-глобинового гена при β0-талассемии в Азербайджане // Биоорганическая химия. – 1989. – Т. 15. – № 7. – С. 1001–1002. [Gol'tsov AA, Surin VL, Luk'yanenko AV, et al. The nature of the two mutational lesions of the β-globin gene in β0-thalassemia in Azerbaijan. Russian journal of bioorganic chemistry. 1989;15(7):1001-1002. (In Russ.)]
5. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика — путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 115–121. [Gorbu-nova VN. Molecular genetics – a way to the individual personalized medicine. Pediatr. 2013;4(1):115-121. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED41115-121>.
6. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний: учебное пособие для студентов медицинских вузов. – СПб., 1997. – 287 с.

- [Gorbunova VN, Baranov VS. Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolevaniy: uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov. Saint Petersburg; 1997. 287 p. (In Russ.)]
7. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., др. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. – М.: Питер, 2003. – 733 с. [Danilova LA, Basharina OB, Krasnikova EN, et al. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya. Ed. by L.A. Danilova. Moscow: Piter; 2003. 733 p. (In Russ.)]
 8. Демидова Д.В., Ларионова В.И., Волкова М.В., и др. Анализ влияния структуры генов липопротеиновой липазы, аполипопротеинов CIII и аполипопротеина E на развитие комбинированной гиперлипидемии // Кардиология. – 2001. – Т. 41. – № 8. – С. 17–22. [Demidova DV, Larionova VI, Volkova MV, et al. The analysis of the lipoprotein lipase, apolipoprotein CIII and apolipoprotein E gene structure impact on the development of the combined hyperlipidemia. *Kardiologiya*. 2001;41(8):17-22. (In Russ.)]
 9. Нефедова Ю.Б., Шварц Е.И. Молекулярно-генетические механизмы развития артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 1998. – Т. 4. – № 3. – С. 63–71. [Nefedova YuB, Shvarts EI. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiya arterial'noi gipertenzii. *Arterial hypertension*. 1998;4(3):63-71. (In Russ.)]
 10. Папаян Л.П., Кобелянская В.А., Шейдина А.М., и др. Изменения в системе гемостаза у больных с наследственной тромбофилией, обусловленной мутацией фактора V свертывания крови (фактор V Лейден) // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73. – № 7. – С. 47–51. [Papayan LP, Kobelyanskaya VA, Sheydina AM, et al. The changes of the hemostatic system in patients with hereditary thrombophilia, caused by the mutation of factor V of the blood coagulation (factor V Leiden). *Therapeutic archive*. 2001;73(7):47-51. (In Russ.)]
 11. Скрыбин Б.В., Ковальчук Л.А., Хальчицкий С.Е., и др. Определение природы мутационного повреждения в 12-м экзоне фенилаланингидроксилазного гена у больных фенилкетонурией // Биоорганическая химия. – 1989. – Т. 15. – № 12. – С. 1690–1692. [Skryabin BV, Koval'chuk LA, Khal'chitskiy SE, et al. The evaluation of the nature of the mutational lesion in the exon 12 of the phenylalanine hydroxylase gene in patients with phenylketonuria. *Russian journal of bioorganic chemistry*. 1989;15(12):1690-1692. (In Russ.)]
 12. Хальчицкий С.Е., Ищенко И.Д., Гольцов А.А., и др. Конструирование и характеристика к ДНК-овой клонотекы эмбриональной печени человека на основе бактериофага <math>\lambda</math> gt10. – Л.: ЛИЯФ, 1987. – 19 с. [Hal'chitskiy SE, Ishchenko ID, Gol'tsov AA, et al. Konstruirovaniye i kharakteristika k DNK-ovoy klonoteki embrional'noy pecheni cheloveka na osnove bakteriofaga <math>\lambda</math> gt10. Leningrad: LIYAF; 1987. 19 p. (In Russ.)]
 13. Хальчицкий С.Е. Евгений Иосифович Шварц и первая ПЦР в СССР // Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное: сборник материалов 3-го Российского конгресса с международным участием, 26–29 марта 2015 г. – СПб., 2015. – С. 25–29. [Khal'chitskiy SE. Evgenii Iosifovich Shvarts i pervaya PTSR v SSSR. (Conference proceedings) Molekulyarnye osnovy klinicheskoi meditsiny – vozmozhnoye i real'noye: sbornik materialov 3-go Rossiiskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem, 2015 March 26–29. Saint Petersburg; 2015. С. 25-29. (In Russ.)]
 14. Шварц Е.И. Нарушения углеводного метаболизма в мышечной ткани больных миодистрофией Дюшенна. – Л., 1971. – 20 с. [Shvarts EI. Narusheniya uglevodnogo metabolizma v myshechnoy tkani bol'nykh miodistrofiyey Dyushenna. Leningrad; 1971. 20 p. (In Russ.)]
 15. Шварц Е.И. Метаболические основы иммунологических нарушений в клетках с трисомией по 21 хромосоме. – Л., 1982. – 35 с. [Shvarts EI. Metabolicheskie osnovy immunologicheskikh narusheniy v kletkakh s trisomiyey po 21 khromosome. Leningrad; 1982. 35 p. (In Russ.)]
 16. Шварц Е.И., Иващенко Т.Э., Гольцов А. А., и др. Использование метода цепной реакции синтеза ДНК для анализа частоты рестрикционного полиморфизма ДНК-локуса CS-7 в популяции и в семьях больных муковисцидозом // Доклады Академии Наук СССР. – 1989. – Т. 307. – № 2. – С. 467–469. [Shvarts EI, Ivashchenko TE, Gol'tsov AA, et al. DNA polymerase chain reaction in analysis of restriction polymorphism frequency of the DNA locus CS-7 in the population and in families of patients with mucoviscidosis. *Doklady Akademii Nauk SSSR*. 1989;307(2): 467-469. (In Russ.)]
 17. Якимовский А.Ф., Пушнова Е.А., Ахмедова С.Н., Автономов В.В. Молекулярно-генетические и токсико-экологические основы этиологии и патогенеза болезни Паркинсона (паркинсонизма) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – Т. 97. – № 4. – С. 69–73. [Yakimovskiy AF, Pushnova EA, Akhmedova SN, Avtonomov VV. Molecular-genetic and toxico-ecological basis of the etiology and pathogenesis of the Parkinson disease (parkinsonism). *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 1997;97(4):69-73. (In Russ.)]
 18. Akhmedova S, Anisimov S, Yakimovsky A, Schwartz E. Gln-Arg 191 polymorphism of paraoxonase and Par-

- kinson's disease. *Hum Hered.* 1999;49(3):178-180. <https://doi.org/10.1159/000022868>.
19. Akhmedova SN, Yakimovsky AK, Schwartz E. Paraoxonase 1 Met-Leu 54 polymorphism is associated with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2001;184(2):179-182. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00439-7](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00439-7).
 20. Baranovskaya S, Kudinov S, Fomicheva E, et al. Age as a risk factor for myocardial infarction in Leiden mutation carriers. *Mol Genet Metab.* 1998;64(2):155-157. <https://doi.org/10.1006/mgme.1998.2697>.
 21. Chakir K, Skobeleva NA, Shevtsov SP, et al. Two novel slavic point mutations in the low density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia in St. Petersburg, Russia. *Mol Genet Metab.* 1998;63(1):31-34. <https://doi.org/10.1006/mgme.1997.2614>.
 22. Fomicheva E, Gukova S, Larionova-Vasina V, et al. Gene-gene interaction in the RAS system in the predisposition to myocardial infarction in elder population of St. Petersburg (Russia). *Mol Genet Metab.* 2000;69(1):76-80. <https://doi.org/10.1006/mgme.1999.2924>.
 23. Mandelshtam M, Chakir K, Shevtsov S, et al. Prevalence of Lithuanian mutation among St. Petersburg Jews with familial hypercholesterolemia. *Hum Mut.* 1998;12(4):255-258. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)12:4<255::AID-HUMU6>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:4<255::AID-HUMU6>3.0.CO;2-E).
 24. Pchelina SN, Sirotkina OV, Taraskina AE, et al. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in Russian population and their associations with individual sensitivity to warfarin therapy. *Thromb Res.* 2005;115(3):199-203. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.020>.
 25. Popov V, Fomicheva E, Kovalev J, Schwartz E. Absence of association between the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and borderline hypertension in men of St. Petersburg, Russia. *J Hum Hypertens.* 1996;10(8):557-559.
 26. Pushnova EA, Ahmedova SN, Shevtsov SP, Schwartz EI. A rapid and simple DNA fingerprinting method by means of RFLP and SSCP analysis of the hyper-variable noncoding region of human mitochondrial DNA. *Human Mutation.* 1994;3:292-296. <https://doi.org/10.1002/humu.1380030318>.
 27. Schwartz EI, Khalchitsky SE, Eisensmith RC, Woo SL. Polymerase chain reaction amplification from dried blood spots on Guthrie cards. *Lancet.* 1990;336(8715):639-640. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93446-v](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93446-v).
 28. Shcherbak N, Shutskaia Z, Sheidina A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients. *Mol Genet Metab.* 1999;68(3):375-378. <https://doi.org/10.1006/mgme.1999.2909>.
 29. Skryabin BV, Khalchitsky SE, Kuzmin AI, et al. A crude lysate of cells immobilized on solid support can serve as a matrix for enzymatic DNA amplification. *Nucleic Acids Research.* 1990;18(14):4289. <https://doi.org/10.1093/nar/18.14.4289>.
 30. Sverdlova AM, Bubnova NA, Baranovskaya SS, et al. Prevalence of the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Mutation in patients with varicose veins of lower limbs. *Mol Genet Metab.* 1998;64(1):35-36. <https://doi.org/10.1006/mgme.1997.2638>.
 31. Volkova MV, Vasina (Larionova) VI, Obratsova GI, Schwartz EI. Identification of the C→T polymorphism in the +93 position of the apo(a) gene by mismatch PCR-mediated site-directed mutagenesis and restriction enzyme digestion. *Biochem Mol Med.* 1996;59(1):91-92. <https://doi.org/10.1006/bmme.1996.0071>.

◆ Информация об авторе

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. E-mail: vngor@mail.ru.

◆ Information about the author

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

Уникальный архив медицинских исторических научных материалов станет доступным!

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

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

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

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

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

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



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

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

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

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

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

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

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

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

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

Экспертное заключение должно содержать:

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

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

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

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

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

АВТОРСКОЕ ПРАВО

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

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

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

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

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

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

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

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. Список литературы. В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

- В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «...», и др.» или «...», et al.). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

- Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

- англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

- русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

- Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisins- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем /

Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovaniye izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском.**

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая

должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <https://journals.eco-vector.com/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.