

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. Байров — 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., директор. ФГБУ «Российский научный центр „Восстановительная травматология и ортопедия“ им. академика Г.А. Илизарова» (Курган).
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 «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» 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).
G. Vento — Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).
A. V. Gubin — Prof., MD, PhD (medicine), Director of Russian Science Center “Restorative traumatology and orthopedics” name of academic G.A. Ilizarov (Kurgan, Russia).
V. A. Ilukhina — Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhterev (Saint Petersburg, Russia).
E. N. Imyanitov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
E. A. Kornienko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
E. N. Krasnosheikova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).
L. S. Namazova-Baranova — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).
V. I. Oryol — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
I. B. Osipov — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).
V. N. Panferov — Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsena (Saint Petersburg, Russia).
S. T. Posokhova — Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).
N. V. Skripchenko — Prof., MD, PhD (medicine). Children’s scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: *Pediatr (Saint Petersburg)*

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

Выходит 6 раз в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

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

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

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

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

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

<http://elibrary.ru>

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

Печатная версия по каталогу агентства

«Роспечать» 70 479

Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Наумов П. А. (генеральный директор)

Репьева Н. Н. (выпускающий редактор)

Дич Т. А. (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. 17.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

Изготовлено ООО «АЛЬГИЗ», 199106,
Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25.
Заказ 88. Подписано в печать 16.08.2018.

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

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

В. И. Гордеев — 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).

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

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

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

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

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

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

Ю. В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ «Детский науч.-клин. центр инфекционных болезней» ФМБА РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Г. А. 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).

V. I. Gordeev — 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).

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

M. D. Didur — Prof., PhD (medicine), Acting Director. Institute of the Human Brain N.P. 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. Mikirtichan — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*А.М. Аронов, В.Л. Пастушенков, Д.О. Иванов,
Я.В. Рудин, А.Н. Дрыгин*

Современные аспекты внедрения в лечебную практику и учебный процесс инновационных медицинских визуализационных цифровых технологий5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Е.В. Зиновьев, В.Е. Юдин, М.С. Асадулаев,
В.Н. Цыган, Д.В. Костяков, А.С. Шабунин,
Н.В. Смирнова, А.Е. Крюков, М.Б. Панейх,
С.А. Лукьянов, И.В. Арцимович, И.М. Лопатин,
В.В. Зубов, П.К. Крылов, Д.О. Вагнер, К.Ф. Османов,
Г.О. Багатурия*

Опыт применения стволовых клеток при лечении ожогов кожи12

*Г.К. Садыкова, Д.О. Иванов, Г.О. Багатурия,
В.В. Ипатов, В.В. Рязанов*

Возможности рентгеновской компьютерной томографии с построением многоплоскостных реформаций, ориентированных на оси сердца, в диагностике транспозиций магистральных сосудов28

Е.А. Близнетсова, Л.К. Антонова, А.Н. Малинин
Вегетативная регуляция в первые три месяца жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития36

*О.И. Лосева, Е.Н. Комиссарова, Н.Р. Карелина,
С.Н. Гайдуков*

Исходы беременности женщин разных типов телосложения при истмико-цервикальной недостаточности44

*В.Б. Войтенков, А.В. Клишкин, Н.В. Скрипченко,
С.Г. Григорьев*

Нейрофизиология синдрома Гийена–Барре у детей50

*С.Г. Баландов, Д.И. Василевский, А.М. Игнашов,
К.А. Анисимова, Л.И. Давлетбаева*

Диагностика комбинации синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни58

*В.П. Новикова, Н.С. Шаповалова, М.О. Ревна,
В.Ф. Мельникова, С.В. Лапин, В.И. Гусева,
О.П. Гурина, Е.А. Деметьева, К.А. Кликунова*

Желудок как орган-мишень целиакии64

*И.А. Клубкова, М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова,
Д.Р. Кирьянова, М.Ю. Ерина*

Распространенность нейроциркуляторной астении среди подростков и юношей призывного возраста с брадикардиями по результатам скрининговой диагностики73

*А.В. Налетов, С.В. Налетов, А.С. Барина,
О.Г. Горшков*

Эффективность антихеликобактерной терапии в лечении хронической гастродуоденальной патологии у детей при различных уровнях комплаентности81

◆ EDITORIAL

*A.M. Aronov, V.L. Pastushenkov, D.O. Ivanov,
Ya.V. Rudin, A.N. Drygin*

Contemporary aspects of innovative visualization digital medical technologies' introduction into clinical practice and education5

◆ ORIGINAL STUDIES

*E.V. Zinovyev, V.E. Yudin, M.S. Asadulaev,
V.N. Tsygan, D.V. Kostyakov, A.S. Shabunin,
N.V. Smirnova, A.E. Kryukov, M.B. Paneiakh,
S.A. Lukyanov, I.V. Artsimovich, I.M. Lopatin,
V.V. Zubov, P.K. Krylov, D.O. Vagner, K.F. Osmanov,
G.O. Bagaturia*

Experience of stem cell use in treatment of skin burns12

*G.K. Sadykova, D.O. Ivanov, G.O. Bagaturiya,
V.V. Ipatov, V.V. Ryazanov*

The possibilities of computed tomography using heart-axis-oriented multiplanar reformations in diagnostics of the great arteries transposition28

E.A. Bliznetsova, L.K. Antonova, A.N. Malinin
Vegetative regulation in the first three months of life in premature infants born with intrauterine growth retardation36

*O.I. Loseva, E.N. Komissarova, N.R. Karelina,
S.N. Gaidukov*

Pregnancy outcomes in women of different body types in cervical insufficiency44

*V.B. Voitenkov, A.V. Klimkin, N.V. Skripchenko,
S.G. Grigoryev*

Neurophysiology of Guillain-Barré syndrome in children50

*S.G. Balandov, D.I. Vasilevsky, A.M. Ignashov,
K.A. Anisimova, L.I. Davletbaeva*

The diagnosis of celiac trunk compression syndrome combined with gastroesophageal reflux disease58

*V.P. Novikova, N.S. Shapovalova, M.O. Revnova,
V.F. Melnikova, S.V. Lapin, V.I. Guseva,
O.P. Gurina, E.A. Dementieva, K.A. Klikunova*

The stomach as the target organ of celiac disease64

*I.A. Klubkova, M.V. Avdeeva, L.V. Shcheglova,
D.R. Kiryanova, M.Yu. Erina*

The prevalence of neurocirculatory asthenia among adolescents and young men of military age with bradyarrhythmia based on the results of screening diagnostics73

*A.V. Nalyotov, S.V. Nalyotov, A.S. Barinova,
O.G. Gorshkov*

The effectiveness of anti-helicobacter therapy in the treatment of chronic gastroduodenal pathology in children with different levels of compliance81

◆ ОБЗОРЫ

*Д.И. Василевский, Ю.И. Седлецкий, К.А. Анисимова,
Л.И. Давлетбаева*

История хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений 87

*В.А. Печатникова, А.П. Трашков, М.А. Зелененко,
Н.А. Верлов, Г.А. Чиж, М.Г. Хотин, А.Г. Васильев*

Возможности визуализации при воспроизведении экспериментальных онкологических моделей у мелких лабораторных животных 105

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

З.В. Давыдова, О.В. Соколова

Судебно-медицинская оценка роли формирования восходящей амниотической инфекции в случае внутриутробной гибели плода 113

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

М.Д. Титова, М.Л. Захарова

Самоотношение и отношение к другим людям у женщин с выявленным вирусом иммунодефицита человека 118

◆ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

Д.Ю. Овсянников, И.В. Силуянова

Верный долгу до конца... (к 100-летию со дня гибели Евгения Сергеевича Боткина) 124

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 130

◆ REVIEWS

*D.I. Vasilevsky, Yu.I. Sedletsy, K.A. Anisimova,
L.I. Davletbaeva*

History of surgical treatment of obesity and metabolic disorders 87

*V.A. Pechatnikova, A.P. Trashkov, M.A. Zelenenko,
N.A. Verlov, G.A. Chizh, M.G. Khotin, A.G. Vasiliev*

Visualization capabilities of experimental oncological models in small laboratory animals 105

◆ CLINICAL OBSERVATION

Z.V. Davydova, O.V. Sokolova

Forensic medical evaluation of the role of the formation of ascending amniotic infection in the event of intrauterine fetal death 113

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

M.D. Titova, M.L. Zakharova

Self-relation and relation to other people among women who have AIDS virus 118

◆ HYSTORY OF MEDICINE

D.Yu. Ovsyannikov, I.V. Siluyanov

Faithful until the very end... (On the occasion of the 100th anniversary of the death of Evgeny Sergeevich Botkin) 124

◆ INFORMATION

Rules for authors 130



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ В ЛЕЧЕБНУЮ ПРАКТИКУ И УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС ИННОВАЦИОННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© А.М. Аронов¹, В.Л. Пастушенков¹, Д.О. Иванов², Я.В. Рудин³, А.Н. Дрыгин²

¹ АО «ЛОМО», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

³ Институт оптико-цифровых систем Университета ИТМО, Санкт-Петербург

Для цитирования: Аронов А.М., Пастушенков В.Л., Иванов Д.О., и др. Современные аспекты внедрения в лечебную практику и учебный процесс инновационных медицинских визуализационных цифровых технологий // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 5–11. doi: 10.17816/PED945-11

Поступила в редакцию: 14.06.2018

Принята к печати: 01.08.2018

Приведены результаты разработки и характеристики цифрового аппаратно-программного комплекса, обеспечивающего автоматическое формирование, регистрацию и обработку изображений биомедицинских объектов в целях неинвазивной диагностики на основе методов цифровой микроскопии и эндоскопии. Цифровой аппаратно-программный комплекс осуществляет сбор, предварительный анализ и сжатие видеоинформации для передачи по телекоммуникационным каналам. Подобные комплексы позволяют создать основу для разработки и внедрения новых перспективных медицинских технологий, к которым можно отнести визуально-цифровые базы данных, с целью разработки учебных программ и атласов распознавания патологических клеток и состояний. В этом направлении для начала выбрана агрегация систем клинической и лабораторной диагностики, использующих в качестве медицинских данных изображения, получаемые с выходов цифровых микровизионных и видеоэндоскопических систем, реализованная в виде комплексов оптико-цифровой диагностики. Микровизионная цифровая система мультиспектральных исследований обеспечивает формирование и визуализацию микроизображений биотканей и медицинских препаратов. Видеоэндоскопическая система предназначена для проведения эндоскопических обследований желудочно-кишечного тракта с обеспечением формирования и визуализации эндоскопических изображений, документирования и архивирования данных. Связь с сетевой системой поддерживается по протоколу TCP/IP. Микровизионная и видеоэндоскопическая системы предоставляют возможность дистанционного доступа к изображениям и функциям управления для удаленных пользователей, работающих в локальной сети или через веб-интерфейс.

Ключевые слова: видеоэндоскоп; люминесцентная микроскопия; обработка цифровых изображений; телемедицина; сетевые технологии; педиатрия.

CONTEMPORARY ASPECTS OF INNOVATIVE VISUALIZATION DIGITAL MEDICAL TECHNOLOGIES' INTRODUCTION INTO CLINICAL PRACTICE AND EDUCATION

© A.M. Aronov¹, V.L. Pastushenkov¹, D.O. Ivanov², Ya.V. Rudin³, A.N. Drygin²

¹ LOMO Joint Stock Company, Saint Petersburg, Russia;

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

³ Institute of Optical-Digital Systems of ITMO University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Aronov AM, Pastushenkov VL, Ivanov DO, et al. Contemporary aspects of innovative visualization digital medical technologies' introduction into clinical practice and education. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):5-11. doi: 10.17816/PED945-11

Received: 14.06.2018

Accepted: 01.08.2018

The paper portrays the elaboration and characters of digital hardware and software complex targeted at automatic forming, registration and processing of biomedical object images for non-invasive diagnostics based upon digital microscopy and endoscopy. Digital hardware and software complex is collecting, preliminary analyzing and compressing

video-information for transmission along telecommunication channels. Complexes of this kind may serve as a basis for elaboration and introduction of new prospective medical technologies like visual and digital databases for education programs and atlases for discrimination of pathological cells and states. For a starter an aggregation of clinical and laboratory diagnostics systems has been chosen utilizing images from the outputs of digital microvisual and endoscopic systems for elaboration of optical digital diagnostics complexes. Microvisional digital multispectral analysis system ensures forming and visualization of biological tissues' and medical slides' microimages. The videoendoscopic system is intended for endoscopic examination of gastrointestinal tract with forming and visualization of endoscopic images, documenting and archiving of data. This system is networked according to TCP/IP protocol. The microvisional and videoendoscopic systems grant distant access to images and control functions for remote users from local networks or through WEB-interface.

Keywords: video-endoscope; fluorescence microscopy; digital image processing; telemedicine; network engineering; pediatric.

В последние годы компьютерные и телекоммуникационные технологии обеспечили качественный скачок в развитии дистанционных медицинских технологий. Это привело к улучшению, особенно в сложных клинико-диагностических случаях, достоверности диагностики, более широкому охвату слоев населения доступными и качественными диагностическими медицинскими услугами и обеспечило снижение стоимости медицинских манипуляций в педиатрии.

Рядом ведущих компаний мира разработаны и выпускаются автоматизированные анализаторы микроизображений, такие как Coolscope (фирма Nikon), BioZero и BioRevo (фирма Keyence), телемедицинские комплексы для ультразвуковой и рентгенографической диагностики, электрокардиографии, компьютерной томографии и др. [7–9]. Широкое распространение в мире получили переносные телемедицинские терминалы, позволяющие проводить долговременный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы пациентов, измерять уровень сахара в крови, контролировать другие жизненно важные показатели гомеостаза организма человека. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире реализуются несколько сотен проектов в области телемедицины, среди которых, кроме клинических и информационных, выделяют также образовательные, связанные с телеобучением специалистов в области медицины. Одной из задач, стоящих перед современной телемедициной, является развитие методов медицинской информатики, стандартизация регистрации и формализации медицинских данных, создание специализированных медицинских учреждений, способных оказывать телемедицинские услуги. Для решения этих задач необходимо разработать и внедрить в медицинскую практику алгоритмы подготовки информации, определить стандартные формы обмена информацией как на уровне исходных данных, так и на уровне формирования отчета, ведения медицин-

ской документации в детских медицинских учреждениях и перинатальных центрах.

В России дистанционные медицинские технологии в последние годы развиваются весьма интенсивно. В течение последнего десятилетия в нашей стране организован координационный совет Минздрава по телемедицине, утверждена концепция развития телемедицинских технологий, разработан и принят первый национальный стандарт в области медицинской информатики¹, который устанавливает общие положения для разработки требований к организации создания, сопровождения и использования информационных систем типа «электронная история болезни», разработаны и серийно выпускаются биологические цифровые микроскопы нового поколения — микровизоры, обладающие расширенными телекоммуникационными возможностями [5].

Однако отечественное аппаратное обеспечение телемедицины отстает от мирового уровня, что связано с отсутствием специального оборудования для клинической и лабораторной диагностики, а также отсутствием медицинско-правовых форм для организации специализированных медицинских учреждений, способных оказывать телемедицинские услуги.

Вышесказанное, а также развитие цифровых и компьютерных технологий во всех областях науки и техники послужило толчком к разработке отечественных автоматизированных телемедицинских систем. Первым шагом в этом направлении стала агрегация систем клинической и лабораторной диагностики, использующих в качестве медицинских данных изображения, получаемые с выходов цифровых микровизионных и видеоэндоскопических систем, реализованная в виде комплексов оптико-цифровой диагностики для телемедицины (цифровые диагностические комплексы). Подобные комплексы позволяют не только расширить функ-

¹ ГОСТ Р 52636-2006 «Электронная история болезни. Общие положения».

циональные возможности существующих методик, но и заложить основу для разработки и внедрения новых перспективных медицинских технологий, к которым можно отнести создание визуально-цифровых баз данных для программ и атласов распознавания патологических клеток и состояний.

Основное назначение разрабатываемого комплекса заключается в создании инфраструктурного базиса для развития телемедицинских услуг на основе открытой информационной технологии сетевого взаимодействия различных диагностических устройств. Они должны, с нашей точки зрения, иметь форму консультативно-диагностических центров, созданных на базе медицинских вузов, перинатальных центров и ведущих лечебных учреждений города и страны. Вышеуказанные центры смогут осуществлять свою деятельность как в режиме онлайн-консультаций, так и/или на основе визуально-цифровых баз данных.

Хорошо известно, что успешное лечение многих заболеваний определяется точным и своевременно поставленным диагнозом. Достоверность диагностики зависит от большого набора разнообразных факторов, в число которых входит в первую очередь квалификация врача-диагноста. Однако одного опыта и врачебной интуиции специалиста не

всегда достаточно, нужны точные методики и приборы для их реализации, необходимы долговременный профессиональный мониторинг состояния здоровья человека и максимально возможная полная база данных разнообразных анализов.

Медицинские записи анализов и результатов обследования пациентов в виде бумажных историй болезни велись медиками на протяжении многих лет, но физические и практические ограничения традиционных технологий хранения и организации большого объема разнородных данных в настоящее время совершенно очевидны.

Один из возможных вариантов структуры сетевого применения цифровых диагностических комплексов представлен на рис. 1. На схеме (в нижней части рисунка) в качестве примера показаны два комплекса, размещенные в лечебно-диагностическом медицинском учреждении и связанные локальной сетью с сервером верхнего уровня типа «электронный госпиталь». Каждый комплекс включает в себя три функционально связанных системы.

Микровизионная цифровая система мультиспектральных исследований обеспечивает формирование и визуализацию микроизображений биотканей и медицинских препаратов.

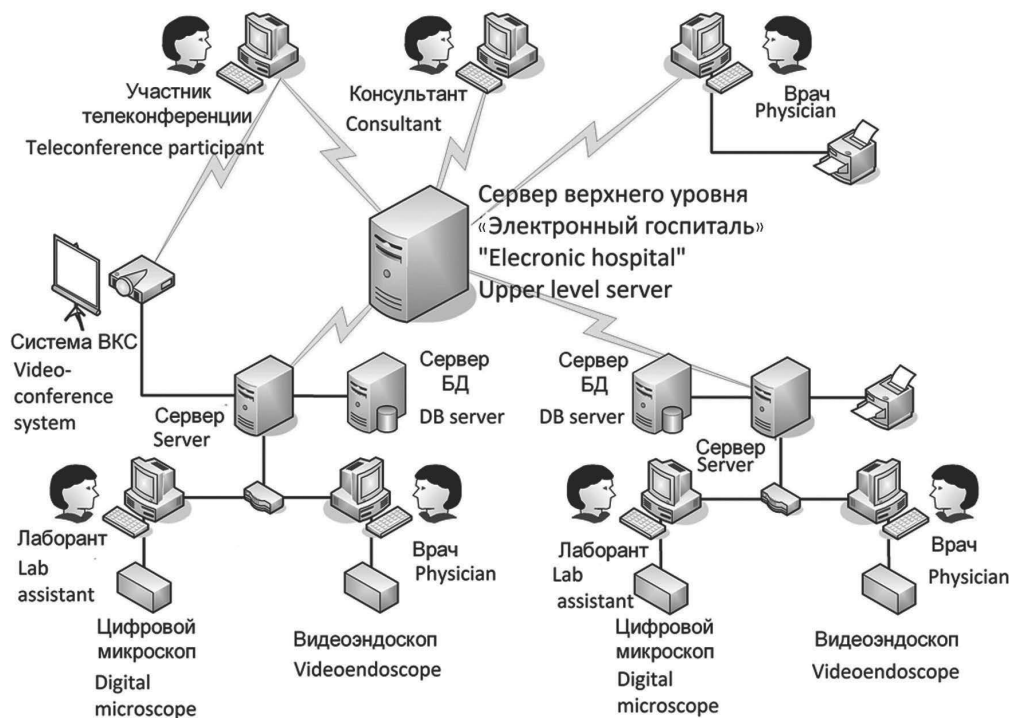


Рис. 1. Структура сетевого применения диагностического комплекса. Для этих целей ЛОМО создало первый отечественный многофункциональный диагностический комплекс для телемедицины, использующий достижения отечественной микровизионной и видеоэндоскопической техники в сочетании с современными компьютерными и телекоммуникационными технологиями

Fig. 1. Network mode diagnostic complex application. LOMO company has elaborated the first multifunctional telemedical diagnostic complex that utilizes the achievements of Russian micro-visional and video-endoscopic techniques in combination with up-to-date computer and telecommunication technologies

Видеоэндоскопическая система предназначена для проведения эндоскопических обследований желудочно-кишечного тракта с обеспечением формирования и визуализации эндоскопических изображений, документирования и архивирования данных.

Сетевая система служит для документирования и архивирования данных, сжатия информации для передачи по телекоммуникационным каналам, анализа микроизображений при комплексном использовании данных, содержащихся в изображениях различного вида, на основе применения компьютерных технологий. Эта система совместима с современными видеотелеконференционными системами, что открывает возможность проведения консультаций и консилиумов, высокопроизводительного обмена медицинскими данными в локальных, региональных и глобальных телекоммуникационных сетях.

ОПИСАНИЕ СИСТЕМ КОМПЛЕКСА

Микровизионную систему цифрового диагностического комплекса можно характеризовать как систему «все в одном», включающую цифровой микроскоп, анализатор изображения и компьютер с сетевым интерфейсом в одном корпусе. Эта система способна функционировать как в ручном, так и в автоматическом режиме, обеспечивает возможность автоматической работы с образцами (сканирование по полю, автоматическая фокусировка, смена методов освещения) по заданной программе, сохранение локальной копии результатов микроскопического исследования, возможность заполнения электронной истории болезни на месте или ее интеграцию в существующие медицинские информационные системы типа «электронный госпиталь». Микровизионная система предоставляет возможность дистанционного доступа к изображениям и функциям управления для удаленных пользователей, работающих в локальной сети или через веб-интерфейс.

Основным компонентом микровизионной системы является оптико-цифровой анализатор микроизображений (ОЦАМ). Он представляет собой полностью автоматизированный люминесцентный микровизор со встроенным интегрированным блоком управления на базе персонального компьютера и подключенных к нему контроллеров управления исполнительными механизмами с обратной связью. ОЦАМ обеспечивает проведение микроскопических исследований в режиме наблюдения люминесценции в видимом и ближнем ИК-диапазонах спектра, а также методами светлого поля в проходящем, отраженном свете

и в условиях одновременного освещения объектов наблюдения проходящим и отраженным светом видимого спектра.

Для работы в автоматическом режиме ОЦАМ содержит следующие управляемые моторизованные устройства перемещения: двухкоординатный предметный стол, фокусирующий механизм, блок светофильтров проходящего света, диафрагму осветителя проходящего света, револьвер с объективами, блок светоделительных модулей отраженного света, узел включения ИК-канала осветителя отраженного света, узел включения светодиодного осветителя отраженного света, заслонку и устройство перемещения коллектора ртутной лампы.

В режиме дистанционного управления основными функциями ОЦАМ поддерживает сетевой протокол TCP/IP.

Благодаря программному обеспечению ОЦАМ осуществляется регистрация микроизображений, включая построение панорамных X-Y-изображений с автоматической сшивкой границ полей и Z-сканирование с записью изображений в режиме «глубокого фокуса», а также их предварительная обработка, компрессия и передача для архивирования в сетевую систему комплекса. Для получения микроизображений с наилучшим качеством программное обеспечение ОЦАМ реализует автоматическую оценку контраста и резкости цифровых изображений, а также поддерживает режим автоматической фокусировки, алгоритмы и основные параметры которых исследованы в работах [2–4].

Видеоэндоскопическая система цифрового диагностического комплекса служит в качестве рабочего места врача-эндоскописта и включает установленные на приборной эндоскопической стойке видеоэндоскоп с комплектом инструмента, осветительный блок, блок управления, а также видеомонитор и персональный компьютер с программным обеспечением.

Видеоэндоскопическая система создана с применением ряда новых технических решений, направленных в первую очередь на повышение качества изображения, а также на улучшение потребительских свойств и эксплуатационных характеристик. В качестве приемника изображения в видеоэндоскопе используется цветная ПЗС-матрица формата 1/6'' с размером пикселя $3,275 \times 3,150$ мкм, для которой разработан новый объектив² с угловым полем зрения 140°. Этот объектив обеспечивает высокое качество цветного изображения объекта по всему полю без перефокусировки в диапазоне

² ГОСТ Р 52636-2006 «Электронная история болезни. Общие положения».

Таблица 1 (Table 1)

Расчетные значения коэффициента передачи контраста изображения
Contrast transfer design coefficient value

Рабочее расстояние, мм / Operative distance, mm	Расчетное значение коэффициента передачи контраста для центра поля на пространственной частоте / Contrast transfer design coefficient value for field center at spatial frequency		
	40 мм ⁻¹	50 мм ⁻¹	110 мм ⁻¹
3	0,50	0,38	—
4,5	—	0,61	—
12	—	0,59	0,27
100	—	0,65	0,33

рабочих расстояний от 3 до 100 мм, распределения освещенности по полю изображения (неравномерность освещенности не превышает 25 %).
На рис. 2 показана оптическая схема объектива, а в табл. 1 приведены расчетные значения коэффициента передачи контраста изображения для различных рабочих расстояний и пространственных частот.
Кроме этого, конструкция механизма управления изгибаемой частью видеоэндоскопа и тормозных устройств выполнена герметичной, улучшены

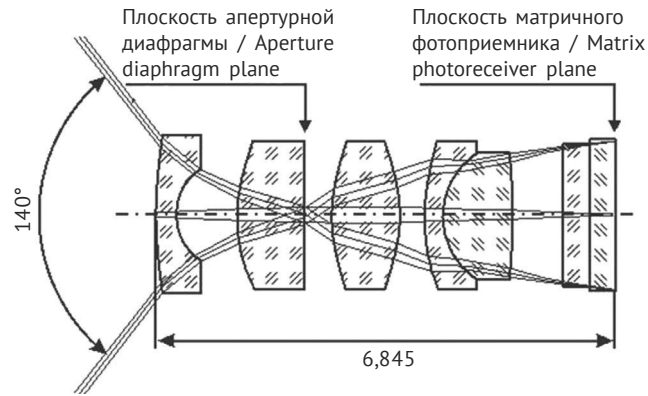


Рис. 2. Оптическая схема объектива видеоэндоскопа
Fig. 2. Video-endoscope objective optical scheme

эргономические характеристики проксимальной части и рукояток управления, форма всех элементов конструкции обеспечивает комфортные условия работы для врачей с различными антропометрическими данными. В осветительном канале видеоэндоскопической системы предусмотрено светодиодное освещение. Требуемая освещенность достигнута путем применения в качестве источника света сверхъяркого белого светодиода, широкоугольных осветительных линз и волоконно-оптических жгутов с повышенным пропусканием (рис. 3).

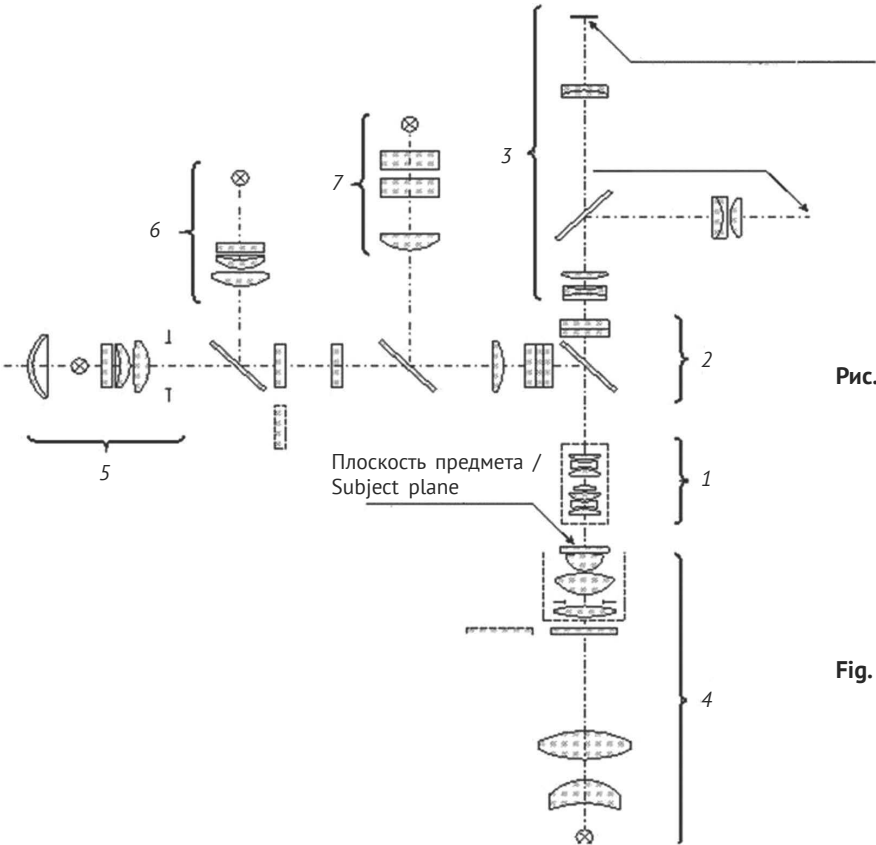


Рис. 3. Оптическая схема оптико-цифрового анализатора микроизображений:
1 – блок сменных микрообъективов; 2 – блок спектроделителей; 3 – блок фотоприемников; 4 – светодиодный осветитель проходящего света; 5 – осветительный модуль ртутной лампы; 6 – светодиодный осветитель отраженного света; 7 – лазерный осветительный модуль
Fig. 3. Optical digital micro-image analyzer optical scheme: 1 – changeable micro-objectives block; 2 – spectro-diviser block; 3 – photo-receiver block; 4 – transmitted light LED; 5 – Hg-lamp lighthead, 6 – reflected light LED; 7 – laser lighthead

Блок управления видеоэндоскопической системой модернизирован с учетом требований улучшенного качества изображения и совместимости с сетевой системой комплекса. Для этого с помощью команд меню в блоке управления реализованы функции управления цветностью, четкостью и яркостью изображения. С целью оптимизации режима наблюдения в процессе эндоскопического обследования существует возможность изменять размер углового поля зрения объектива с помощью электронной маски и отображения стоп-кадра одновременно с видеоизображением (режим «картинка в картинке»). Связь с сетевой системой поддерживается по протоколу TCP/IP.

Таким образом, создан первый отечественный цифровой видеоэндоскоп для телемедицины, обеспечивающий возможность удаленного наблюдения за проведением эндоскопических процедур во время их выполнения.

Кроме важных с точки зрения медицинского применения функций диагностики, выполняемых микровизионной и видеоэндоскопической системами, для решения телемедицинских задач цифровые диагностические комплексы включают сетевую систему. Эта система представляет собой программно-аппаратный комплекс, развернутый на базе сервера HP ProLiant ML150 G6 и поддерживающий программные средства для управления базой данных диагностических исследований, поступающих на сервер с диагностических систем комплекса по протоколу DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine — отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации медицинских изображений и документов обследованных пациентов). Достоверность

диагностики по наблюдаемым изображениям обеспечивается включением в программный комплекс сетевой системы ряда оригинальных компьютерных программ для обработки медицинских изображений [1, 6]. Сетевая система цифрового диагностического комплекса является открытой информационной системой, способной поддерживать программные продукты других производителей. С ее помощью удаленные пользователи, находящиеся как в локальной сети комплекса, так и вне ее, при условии авторизации могут получить доступ к функциям управления микровизионной системой, наблюдению за потоковым видео, поступающим с выхода видеоэндоскопической системы, а также к персональным электронным медицинским записям пациентов, хранящихся в базе данных диагностических исследований. Возможность подключения к сети Интернет, телекоммуникационные функции собственно сетевой системы определяют жесткие требования по защите персональных данных и информационной безопасности комплекса в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы над совместным проектом АО «ЛОМО» и СПбНИУ «ИТМО» разработан первый отечественный высокотехнологичный комплекс оптико-цифровой диагностики для телемедицины. Комплекс предназначен для проведения клинических и лабораторных исследований и решения актуальной задачи повышения качества медицинского обслуживания широких слоев населения России, в том числе проживающего на территориях, удаленных от современных диагностических центров. Открытая сетевая архитектура предусматривает расширение области применения комплекса в медицинской практике за счет включения в его состав новых диагностических средств (рис. 4).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверкин А.Н., Потапов А.С. Применение метода восстановления глубины из фокусировки для микроскопических изображений // Оптический журнал. – 2011. – Т. 78. – № 11. – С. 52–59. [Averkin AN, Potapov AS. Using the method of depth reconstruction from focusing for microscope images. *Opticheskiy zhurnal*. 2011;78(11):52-59. (In Russ.)]
2. Беззубик В.В., Белашенков Н.Р., Устинов С.Н. Оптимизация алгоритмов автофокусировки цифрового микроскопа // Оптический журнал. – 2009. – Т. 76. –



Рис. 4. Внешний вид оптико-цифрового анализатора микроизображений

Fig. 4. Micro-image optical digital analyzer

- № 10. – С. 16–22. [Bezzubik VV, Belashenkov NR, Ustinov SN. Optimization of algorithms for auto-focusing a digital microscope. *Opticheskiy zhurnal*. 2009;76(10):16-22. (In Russ.)]
3. Белашенков Н.Р., Беззубик В.В., Никифоров В.О. Анализ влияния дефокусировки и шума на качество цифрового изображения // Научно-технический вестник Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики. – 2011. – № 6. – С. 59–64. [Belashenkov NR, Bezzubik VV, Nikiforov VO. Analysis of blur and noise influence on digital image quality. *Nauchno-tekhnicheskiy vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta informatsionnykh tekhnologiy, mekhaniki i optiki*. 2011;(6): 59-64. (In Russ.)]
 4. Белашенков Н.Р., Беззубик В.В., Никифоров В.О. Метод количественной оценки контраста цифрового изображения // Научно-технический вестник Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики. – 2010. – № 6. – С. 86–88. [Belashenkov NR, Bezzubik VV, Nikiforov VO. Quantitative estimation method of digital image contrast. *Nauchno-tekhnicheskiy vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta informatsionnykh tekhnologiy, mekhaniki i optiki*. 2010;(6):86-88. (In Russ.)]
 5. Белашенков Н.Р., Калинина Т.Ф., Лопатин А.И., и др. Микровизоры – новое поколение цифровых микроскопов // Оптический журнал. – 2009. – Т. 76. – № 10. – С. 52–57. [Belashenkov NR, Kalinina TF, Lopatin AI, et al. Microviewers – the next generation of digital microscopes. *Opticheskiy zhurnal*. 2009;76(10):52-57. (In Russ.)]
 6. Дырнаев А.В. Метод подсчета эритроцитов на изображениях мазков крови // Научно-технический вестник Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики. – 2011. – № 2. – С. 17–22. [Dyrnaev AV. Red cells count method on blood smears images. *Nauchno-tekhnicheskiy vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta informatsionnykh tekhnologiy, mekhaniki i optiki*. 2011;(2):17-22. (In Russ.)]
 7. Falconer J, Giles W, Villanueva H. Realtime ultrasound diagnosis over a wide-area network (WAN) using off-the-shelf components. *J Telemed Telecare*. 1997;3 Suppl 1:28-30. doi: 10.1258/1357633971930265.
 8. Thrall JH, Boland G. Telemedicine in practice. *Semin Nucl Med*. 1998;28(2):145-157. doi: 10.1016/s0001-2998(98)80004-4.
 9. Tsagaris MJ, Papavassiliou MV, Chatzipantazi PD, et al. The contribution of telemedicine to cardiology. *J Telemed Telecare*. 1997;3 Suppl 1:63-64. doi: 10.1258/1357633971930418.

◆ Информация об авторах

Александр Михайлович Аронов — д-р техн. наук, профессор, генеральный директор. АО «ЛОМО», Санкт-Петербург. E-mail: lomo@lomo.sp.ru.

Владимир Леонидович Пастушенко — д-р мед. наук, профессор, советник генерального директора. АО «ЛОМО», Санкт-Петербург. E-mail: lomo@lomo.sp.ru.

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

Ярослав Вадимович Рудин — канд. тех. наук., доцент, директор. Институт оптико-цифровых систем Университета ИТМО, Санкт-Петербург. E-mail: yaroslav-r@mail.ru.

Алексей Никонорович Дрыгин — д-р мед. наук, профессор, заведующий, научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 9112286592@mail.ru.

◆ Information about the authors

Alexander M. Aronov — Dr Sci, Professor, Director. JS LOMO, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lomo@lomo.sp.ru.

Vladimir L. Pastushenko — Dr Sci, Professor, Director General's Advisor. JS LOMO, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lomo@lomo.sp.ru.

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

Yaroslav V. Rudin — PHD, Associate Professor, Director. Institute of Optical-Digital Systems of ITMO University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yaroslav-r@mail.ru.

Alexey N. Drygin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 9112286592@mail.ru.



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВ КОЖИ

© Е.В. Зиновьев^{1,2}, В.Е. Юдин³, М.С. Асадулаев¹, В.Н. Цыган⁵, Д.В. Костяков⁵,
А.С. Шабунин³, Н.В. Смирнова³, А.Е. Крюков^{3,4}, М.Б. Панеях¹, С.А. Лукьянов¹,
И.В. Арцимович¹, И.М. Лопатин¹, В.В. Зубов¹, П.К. Крылов², Д.О. Вагнер²,
К.Ф. Османов⁵, Г.О. Багатурия¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России;

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург;

³ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург;

⁴ ФГБУН «Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук», Санкт-Петербург;

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Зиновьев Е.В., Юдин В.Е., Асадулаев М.С., др. Опыт применения стволовых клеток при лечении ожогов
кожи // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 12–27. doi: 10.17816/PED9412-27

Поступила в редакцию: 05.06.2018

Принята к печати: 03.08.2018

Приведены результаты трехлетних исследований по применению аллогенных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) при лечении ожогов кожи II–III степеней, в том числе в комплексе с раневыми покрытиями из нановолокон хитозана и сополиамида, гиалуроновой кислоты. Экспериментальная часть исследования выполнена с участием 48 крыс-самцов линии Wistar-Kyoto массой 230–250 г. Установлено, что при хирургической некрэктомии, введении МСК ЖТ и аппликации на поверхность дефектов покрытий из природных полимеров сроки заживления сокращаются на 89 % ($p < 0,05$). Изолированное введение МСК ЖТ способствует сокращению периода заживления не более чем на 5 % ($p > 0,05$). Совместное использование раневых покрытий из нановолокон хитозана и сополиамида с МСК ЖТ ускоряет процессы регенерации на 26 % ($p < 0,05$), при этом введение МСК ЖТ ускоряет развитие грануляционной ткани на 83 % ($p < 0,01$). Совместное использование раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты с МСК ЖТ сопровождается увеличением числа сосудов микроциркуляторного русла в области дефекта на 185 % ($p < 0,01$). Клиническая оценка эффективности препаратов со стволовыми клетками – геля для местного применения и суспензии МСК ЖК для инъекционного введения – демонстрирует их способность стимулировать регенерацию в зоне ожога. Аппликация геля с МСК ЖТ ускоряет эпителизацию пограничных (дермальных) ожогов в 2,2–2,4 раза, при этом окончательный срок заживления сокращается на 59 % ($p < 0,01$) и частота нагноения снижается на 30 % ($p < 0,05$). В области введения МСК ЖК уровень перфузии и амплитуда колебания кровотока в два раза выше величины показателей в зонах без введения клеток. Наряду с этим введение суспензии МСК ЖТ в зону глубокого ожога повышает частоту приживления аутотрансплантатов, стимулирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов в поверхностных и глубоких слоях дермы. К 7-м суткам после инъекции МСК ЖТ экспрессия маркеров пролиферации эпителиальных и соединительнотканых клеточных линий достигает 460 % ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, при этом экспрессии маркеров программированной клеточной гибели (апоптоза) не выявлено.

Ключевые слова: ожоги кожи; результаты лечения; регенерация ран; раневые покрытия; восстановление кожного покрова; новые технологии; мезенхимальные стволовые клетки; алифатический сополиамид; хитозан; нанофибриллы хитина; гиалуроновая кислота.

EXPERIENCE OF STEM CELL USE IN TREATMENT OF SKIN BURNS

© E.V. Zinovyev^{1,2}, V.E. Yudin³, M.S. Asadulaev¹, V.N. Tsygan⁵, D.V. Kostyakov⁵, A.S. Shabunin³, N.V. Smirnova³, A.E. Kryukov^{3,4}, M.B. Paneiakh¹, S.A. Lukyanov¹, I.V. Artsimovich¹, I.M. Lopatin¹, V.V. Zubov¹, P.K. Krylov², D.O. Vagner², K.F. Osmanov⁵, G.O. Bagaturia¹

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

² Saint Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia;

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

⁴ Institute of Macromolecular Compounds of RAS, Saint Petersburg, Russia;

⁵ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zinovyev EV, Yudin VE, Asadulaev MS, et al. Experience of stem cell use in treatment of skin burns. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):12-27. doi: 10.17816/PED9412-27

Received: 05.06.2018

Accepted: 03.08.2018

The results of three-year research on the use of allogeneic mesenchymal stem cells of adipose tissue (AMSCs) in the treatment of skin burns of II-III degree are presented. In a complex with wounds dressing of nanofibers chitosan and copolyamide, hyaluronic acid. It was found that with surgical necrectomy, introduction of AMSCs and substitution of defects with natural polymer coatings, the healing time is reduced by 89% ($p < 0.05$). Isolated administration of MSC reduces the healing period by no more than 5% ($p > 0.05$). The combined use of wounds dressings of nanofibers chitosan and copolyamide with MSC accelerates the regeneration process by 26% ($p < 0.05$), with the introduction of AMSCs accelerating the development of granulation tissue by the fifth day of observation by 83% ($p < 0.01$). Joint use of wound coverings on the basis of hyaluronic acid with AMSCs is accompanied by an increase in the number of vessels of the microcirculatory bed in the defect area by 185% ($p < 0.01$). Clinical evaluation of the effectiveness of drugs with stem cells – a gel for topical application and a suspension of MSC LC for injection administration demonstrate their ability to optimize regeneration in the burn zone. Application of gel with AMSCs reduces the duration of epithelialization of border (dermal) burns by 2.2-2.4 times, with the final healing period being reduced by 59% ($p < 0.01$) and the suppuration frequency by 30% ($p < 0.05$). The introduction of a suspension of AMSCs into the zone of deep burn increases the frequency of engraftment of autografts, stimulates angiogenesis and proliferation of fibroblasts in the superficial and deep layers of the dermis. In the area of MSC administration, the LC perfusion level and the amplitude of blood flow fluctuation are twice as high as the values in the zones without the introduction of cells.

Keywords: skin burns; treatment results; wound regeneration; wound coverages; skin restoration; new technologies; mesenchymal stem cells; aliphatic copolyamide; chitosan; chitin nanofibrils; hyaluronic acid.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в Российской Федерации регистрируют до полумиллиона пострадавших от ожогов, у каждого десятого из которых констатируют глубокие поражения, а у каждого седьмого-восьмого их площадь превышает 20 % поверхности тела. Летальность при глубоких ожогах не имеет тенденции к снижению и достигает 15 % [2].

Лечение данной категории пострадавших является одной из наиболее сложных задач хирургии. Несмотря на широкий перечень средств и методик, доступных комбустиологам, в настоящее время в подавляющем числе наблюдений (до 99 %) при восстановлении кожного покрова у таких пострадавших по-прежнему используются различные методы кожной пластики, которые подразделяют по

принципу ее осуществления с учетом вида трансплантатов и лоскутов [12].

Биотехнологическое восстановление кожного покрова постепенно внедряется в комбустиологическую практику как в нашей стране, так и за рубежом [1, 38, 39]. Аутологичные клетки кожи, выращенные *in vitro*, для заживления ран первым применил профессор P.R. Medawar [9, 37]. Дальнейшее развитие данного направления было реализовано в работах по трансплантации культур кератиноцитов, фибробластов, дермальных эквивалентов, гистеобиопластических материалов, скаффолдов, а также культур как аллогенных, так и аутологичных стволовых клеток [1, 34]. Разработка и внедрение искусственных органов, тканей, скаффолдов — трехмерных матриц на основе при-

родных полимеров с живыми клетками, которые подвергаются медленной деструкции (резорбции), считается приоритетным направлением регенеративной медицины. Все вышеперечисленные методы ускоряют репаративную регенерацию в зоне трансплантации как за счет клеточных элементов (в первую очередь мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани), так и за счет продуктов деградации полимеров [11, 14].

Стволовые клетки представляют собой незрелые клеточные единицы, способные к делению и дифференцировке в специализированные клетки различных органов и тканей [18, 33]. По источнику можно выделить следующие типы стволовых клеток: эмбриональные (ЭСК) и тканеспецифические (мезенхимальные, эпидермальные и т. д.). Особенностью ЭСК является высокий дифференцировочный потенциал и способность быть источником практически всех типов клеток организма. Однако их получение связано с рядом сложностей, включая этические ограничения [11, 30]. Кроме того, сложности вызывает и контроль статуса ЭСК в контексте опасности их опухолевого перерождения. В настоящее время внимание исследователей привлекает возможность использования мезенхимальных стволовых клеток (МСК), выделенных из костного мозга, жировой ткани, печени, селезенки и др. Однако не все перечисленные источники МСК одинаково доступны, например, получение стволовых клеток красного костного мозга требует аспирационной биопсии — инвазивной и достаточно болезненной процедуры [25, 26, 28, 29].

Наиболее перспективным материалом для получения МСК является жировая ткань, которая служит безопасным и поверхностно расположенным источником клеточных культур [4, 5, 8]. Она широко распространена в организме человека и удобно расположена для малотравматичного одномоментного получения значительного количества мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ). Ее один грамм может содержать до $2 \cdot 10^6$ клеток, 90 % из которых представляет собой гетерогенную популяцию для культивирования *in vitro* и дифференцирования в клетки разных линий (адипогенные, остеогенные, хондрогенные, миогенные). В отличие от МСК из костного мозга, МСК ЖТ способны формировать на порядок (в десятки раз) больше колониеобразующих единиц [37].

Уникальный иммунный профиль МСК ЖТ также привлекателен для целей трансплантации. Их иммунологическая характеристика свидетельствует об отсутствии экспрессии молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса, что делает

их менее иммуногенными по сравнению с другими клеточными популяциями [24, 35]. Они демонстрируют иммуномодулирующие свойства, позволяющие снизить риск отторжения трансплантата в реакции «трансплантат против хозяина». Кроме того, можно отметить генетическую стабильность МСК ЖТ в течение длительных процедур культивирования [13, 21, 23, 24, 26, 36]. МСК ЖТ способны ингибировать пролиферацию активированных Т-цитотоксических лимфоцитов и регулировать продукцию провоспалительных цитокинов Т-хелперами [15–17, 27, 31].

Для доставки мезенхимальных стволовых клеток в зону дефекта тканей предложено как их местное, так и системное введение. Вопрос о введении стволовых клеток в сосудистое русло остается дискуссионным. В работах M. Muehlberg et al. при внутривенном введении МСК ЖТ мышам с индуцированной саркомой обнаруживали накопление этих клеток в области новообразования, причем они дополнительно ускоряли деление опухолевых клеток [25, 32]. В то же время имеются сообщения о том, что *in vivo* МСК ЖТ способны экспрессировать цитозиндеаминазу, обладающую супрессивным эффектом по отношению к клеткам опухоли [20].

Показано, что аллогенные мезенхимальные стволовые клетки (АМСК) с лечебной целью можно использовать как изолированно, так и в комбинации. Ряд работ, посвященных совместной трансплантации МСК ЖТ и островков Лангерганса при лечении сахарного диабета, демонстрирует, что первые эффективно способствуют приживлению и реваскуляризации донорских островков поджелудочной железы [14, 19]. Результаты всех вышеописанных исследований представляются крайне перспективными в рамках комбустиологии. Ряд авторов полагает, что совместное применение МСК ЖТ и алло- или ксенокожи в условиях дефицита донорских ресурсов может повысить эффективность пластики [3, 7].

Установлено, что МСК ЖТ способны стимулировать неоваскуляризацию в ответ на гипоксию [19]. Ангиогенный потенциал МСК ЖТ был продемонстрирован на модели ишемии конечности у животных, при этом внутривенное введение суспензии стволовых клеток приводило к ускоренному восстановлению тканей. Гистологическое исследование подтверждает увеличение количества микрососудов и снижение степени атрофии поперечно-полосатых миоцитов в зоне их введения [18].

Возможности и целесообразность применения МСК ЖТ и продуктов на их основе в комбустио-

логии изучались рядом исследователей: Peng Liu, А.И. Колесниковой, К.В. Котенко, Liang Xue и др. [10, 22, 28]. В частности, А.И. Колесниковой и др. предложена композиция для регенерации, содержащая костномозговые мезенхимальные стволовые клетки человека в количестве по меньшей мере 10^5 кл/мл¹. Недостаток данного способа состоит в применении в качестве источника стволовых клеток красного костного мозга человека, процесс получения которого весьма сложен. Для лечения радиационных ожогов кожи разработан клеточный препарат на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, предназначенный для местного инфильтративного введения в зону дефекта [10].

Изучением раневых покрытий, содержащих МСК, в эксперименте на животных занимались Peng Liu et al. У крыс был воспроизведен глубокий ожог кожи, лечение которого осуществляли с применением МСК и при этом сравнивали с эффектом коллагенового скаффолда без стволовых клеток. Установлено, что использование МСК позволяет добиться контракции и сокращения площади раневого дефекта на 50 % в конце первого месяца наблюдения, тогда как в группе животных без лечения аналогичный показатель составил лишь 20 %. Результаты гистологического исследования продемонстрировали, что применение стволовых клеток стимулирует ангиогенез. К четвертой неделе наблюдения в биоптатах ран, лечение которых проводили с МСК, количество новообразованных микрососудов увеличилось на 21 % ($p < 0,05$) [22].

В исследованиях Liang Xue et al. МСК, выделенные из костного мозга, вводили в область ожога у мышей. Установлено, что в результате использования стволовых клеток раневая поверхность уменьшилась на 38 % ($p < 0,05$) уже к первой неделе исследования, при этом к концу второй недели общая площадь ожога сократилась на 68 % ($p < 0,05$). Авторы констатируют выраженный ангиогенез в зоне поражения на фоне введения МСК [28].

Можно заключить, что единого взгляда исследователей на целесообразность использования МСК в комбустиологии нет. Данный вопрос остается предметом дискуссий и служит побудительным мотивом для проведения дальнейших исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент выполнен с участием 48 крыс-самцов линии Wistar-Kyoto массой 230–250 г. Все манипуляции с животными осуществляли под ингаляционным (эфирным) наркозом в асептических условиях. Воспроизведение ожога кожи III степе-

ни (МКБ-10) площадью 10 % поверхности тела выполняли по собственной оригинальной методике².

Выделение и культивирование стволовых клеток проводили из подкожно-жировой клетчатки крыс в лаборатории полимерных материалов для тканевой инженерии и трансплантологии Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого. Для введения использовали пятый пассаж клеток.

Животные были разделены на шесть групп с учетом метода лечения. В I группе исследуемые средства применяли сразу после ожога, тогда как во II, III, IV и V группах этому предшествовала некрэктомия.

В I группе животных спустя 60 минут после ожога вводили 4 мл суспензии МСК ЖТ (1 млн/мл клеток) инъекционно под струп (рис. 1).

Во II и III группах животным после некрэктомии под собственную фасцию спины вводили 4 мл суспензии клеток, дефект закрывали раневыми покрытиями на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты («Джи-групп», РФ) или хитозана-сополиамида (Институт высокомолекулярных соединений РАН, РФ). В IV и V группах животных также использовали указанные раневые покрытия, но без предварительного введения МСК ЖТ. В VI группе лечение ран не проводили (контроль).

Эффективность избранных методик лечения оценивали ежедневно. Выполняли осмотр, фотографирование ран, отмечали характер отделяемого, наличие и вид грануляций, фиксировали сроки отторжения струпа и эпителизации. Планиметрическим методом Л.Н. Поповой определяли площадь раны и вычисляли индекс заживления. Биоптаты для гистологиче-

² Рационализаторское предложение ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ № 14287/1 от 19.01.2016.

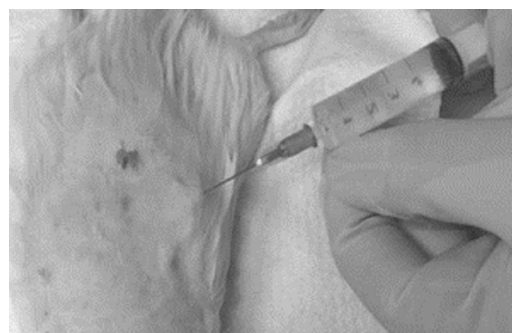


Рис. 1. Этап введения суспензии адипогенных мезенхимных стволовых клеток субфасциально в область ожога кожи III степени

Fig. 1. Stage of injection of a suspension of adipogenic mesenchymal stem cells subfascially in the area of skin burn of III degree

¹ Патент РФ № 2455354 от 29.12. 2010.

ского исследования отбирали на 3, 7, 12, 15, 21, 28, 60-е сутки. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином с дальнейшим их исследованием методом световой микроскопии.

Клинический раздел исследования включал два этапа изучения эффективности и безопасности биомедицинских клеточных продуктов с МСК ЖТ — коллаген-клеточный комплексный продукт (КККП) и мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК). Первый препарат представляет собой коллагеновый биодеградируемый гель, включающий взвесь мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека, его применяли для лечения ожогов II–III степеней двукратно в дозах 0,05 и 0,1 мл на 1 см². В исследовании участвовало 30 пострадавших с дермальными ожогами, которые были разделены на три группы по 10 пациентов: у I группы применяли гель в концентрации 0,05 мл/см², у II группы — гель в концентрации 0,1 мл/см², у III группы (контроль) — мазь левомеколь. Второй препарат содержит мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки человека, культивированные *in vitro*, в суммарной концентрации $(5,0 \pm 0,25) \cdot 10^6$ клеток. Препарат вводили двукратно тяжелообожженным пациентам после ранней некрэктомии и одномоментной аутодермопластики субфасциально по периметру раны, на глубину раневого дефекта, на равном расстоянии друг от друга, дробно, по 0,05 мл/см² площади

раны. Данная методика одобрена локальным этическим комитетом.

В динамике оценивали объективные и субъективные данные о состоянии пациентов (жалобы, термометрию, артериальное давление, частоту сердечных сокращений), лабораторные показатели (общий анализ крови и мочи, уровень глюкозы, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, мочевины). Исследовали сроки заживления, частоту нагноения ран и степень приживления кожных трансплантатов. Планиметрическим методом определяли площадь раневой поверхности, выполняли микробиологическое изучение посевов, гистологическое исследование биоптатов, гистохимический анализ маркеров пролиферации (EGFR, Ki-67) и апоптоза (bcl-2, p53). Методом доплеровской флоуметрии (аппарат ЛАКК, РФ) изучали состояние раны после трансплантации МСК ЖТ.

Полученные результаты обрабатывали в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики. Критерием достоверности считали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительной оценки сроков окончательного заживления экспериментальных ран с учетом выбора методики их лечения приведены в табл. 1.

Таблица 1 (Table 1)

Планиметрическая оценка результатов лечения экспериментальных ран
Planimetric evaluation of treatment results for experimental wounds

Группы исследования / Groups of research	Срок заживле- ния, сутки / Term of healing, days	Площадь рубца на 60-е сутки, см ² / Rumen area at 60 th day, cm ²
Контрольная группа (без лечения) / Control group (no treatment)	59,1 ± 2,3	4,5 ± 1,9
АМСК, без некрэктомии и аппликации раневых покрытий / AMSC without necrectomy and application of wound dressings	57,4 ± 1,9	3,0 ± 1,1
АМСК после некрэктомии, аппликации раневых покрытий хитозан-сополиамида / AMSC after necrectomy and application of chitosan-copolyamide wound dressings	44,3 ± 1,2 ^{1,2,3}	1,2 ± 0,7
АМСК после некрэктомии, аппликации раневых покрытий гиалуроновой кислоты / AMSC after necrectomy and application of hyaluronic acid wound dressings	47,2 ± 1,5 ^{1,2}	0,8 ± 0,9
Некрэктомия, аппликация раневых покрытий хитозан-сополиамида / Necrectomy and application of chitosan-copolyamide wound dressings	51,7 ± 1,7 ¹	2,5 ± 1,5
Некрэктомия, аппликация раневых покрытий гиалуроновой кислоты / Necrectomy and application of hyaluronic acid wound dressings	54,2 ± 1,1	2,0 ± 1,3

Примечание: ¹ достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (без лечения); ² достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с результатами введения АМСК без некрэктомии и аппликации раневых покрытий; ³ достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с результатами выполнения некрэктомии с аппликацией раневых покрытий гиалуроновой кислоты без АМСК; АМСК — адипогенные мезенхимальные стволовые клетки.

Note: ¹ significant ($p < 0.05$) in comparison with the control group (without treatment); ² significant ($p < 0.05$) in comparison with the results of the introduction of AMSC without necrectomy and application of wound dressings; ³ significant ($p < 0.05$) in comparison with results of performance of a necrectomy with application of wound dressings of hyaluronic acid without AMSC; AMSC – adipogenic mesenchymal stem cells

Результаты, приведенные в табл. 1, показывают, что минимальные сроки заживления ран констатированы в группе животных, лечение которых после некрэктомии, введения МСК ЖТ было дополнено аппликацией раневых покрытий на основе хитозана-сополиамида. Анализируемый показатель составил 47 суток, что на 12 суток меньше ($p < 0,05$) результата в контрольной группе. Площадь сформированного рубца у животных, которым проводили некрэктомию, введение МСК ЖТ и аппликацию раневых покрытий хитозан-сополиамида, к 60-м суткам оказалась наименьшей среди исследуемых групп и составила 0,8 см². В случае выполнения некрэктомии, введения МСК ЖТ и аппликации раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты или хитозан-сополиамида срок заживления был равен 47 и 44 суток соответственно, площадь рубца в этих группах на 60-е сутки составила 0,8 и 1,2 см² соответственно. Изолированное применение раневых покрытий гиалуроновой кислоты и хитозан-сополиамида без предварительного введения МСК ЖТ позволило обеспечить окончательное заживление ран к 54-м и 51-м суткам соответственно, что на 9 % ($p > 0,05$) и 13 % ($p < 0,05$) меньше, чем в контроле, в котором раны заживали

лишь к 59-м суткам наблюдения с формированием рубца площадью 4,5 см².

При гистологическом исследовании биоптатов ран на 60-е сутки наблюдения установлено, что число кровеносных сосудов микроциркуляторного русла в грануляционной ткани у животных, лечение которых после некрэктомии осуществляли с помощью МСК ЖТ и покрытий на основе гиалуроновой кислоты, оказалось наибольшим и составило 37 микрососудов в поле зрения ($p < 0,05$) (табл. 2). Использование стволовых клеток и покрытий на основе хитозана-сополиамида после некрэктомии позволило увеличить число сосудов до 26, что на 260 % больше ($p < 0,05$) по сравнению с результатами изолированного введения МСК ЖТ. Аппликация лишь покрытий на основе природных полимеров (гиалуроновой кислоты и хитозан-сополиамида после некрэктомии) способствовала стимуляции ангиогенеза, по сравнению с контролем показатель в этих группах был выше примерно в 2 раза ($p < 0,05$). Наименьшее число сосудов в поле зрения (10 микрососудов) отмечено в группе животных, лечение которых проводили только с использованием МСК ЖТ без некрэктомии.

Таблица 2 (Table 2)

Число сосудов микроциркуляторного русла в грануляционной ткани на 60-е сутки
Number of vessels of microcirculatory bed in granulation tissue at 60th day

Группы исследования / Groups of research	Количество микрососудов, ед. в поле зрения / The number of microvessels, units in sight
Контрольная группа (без лечения) / Control group (no treatment)	13 ± 1
АМСК, без некрэктомии и аппликации раневых покрытий / AMSC without necrectomy and application of wound dressings	10 ± 2
АМСК после некрэктомии, аппликации раневых покрытий хитозан-сополиамида / AMSC after necrectomy and application of chitosan-copolyamide wound dressings	26 ± 3 ^{1,2}
АМСК после некрэктомии, аппликации раневых покрытий гиалуроновой кислоты / AMSC after necrectomy and application of hyaluronic acid wound dressings	37 ± 4 ^{1,2,3}
Некрэктомия, аппликация раневых покрытий хитозан-сополиамида / Necrectomy and application of chitosan-copolyamide wound dressings	26 ± 3 ^{1,2}
Некрэктомия, аппликация раневых покрытий гиалуроновой кислоты / Necrectomy and application of hyaluronic acid wound dressings	28 ± 1 ^{1,2}

Примечание: ¹ достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (без лечения); ² достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с результатами введения АМСК без некрэктомии и аппликации раневых покрытий; ³ достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с результатами выполнения некрэктомии с аппликацией раневых покрытий гиалуроновой кислоты без АМСК; АМСК — адипогенные мезенхимальные стволовые клетки.
Note: ¹ significant ($p < 0.05$) in comparison with the control group (without treatment); ² significant ($p < 0.05$) in comparison with the results of the introduction of AMSC without necrectomy and application of wound dressings; ³ significant ($p < 0.05$) in comparison with results of performance of a necrectomy with application of wound dressings of hyaluronic acid without AMSC; AMSC – adipogenic mesenchymal stem cells

Установлено, что толщина грубоволокнистой соединительной ткани в зоне рубца также зависела от избранного способа лечения (табл. 3). Наибольшая величина показателя выявлена в группе животных, лечение которых осуществляли лишь с МСК ЖТ без некрэктомии (2002,1 мкм). Применяя МСК ЖТ в комбинации с природными полимерами, удалось увеличить толщину грануляционной ткани в среднем на 166 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. При использовании лишь раневых покрытий на основе хитозан-сополиамида после некрэктомии толщина новообразованной грануляционной ткани составила 1676,2 мкм, что на 35 % больше, чем в контрольной группе животных.

При микробиологическом исследовании раневого отделяемого на 7-е сутки эксперимента установлено, что минимальный уровень вегетации микроорганизмов соответствовал группе животных, лечение которых после некрэктомии осуществляли с использованием МСК ЖТ и раневых покрытий на основе хитозана-сополиамида. Умеренный рост патогенной микрофлоры зафиксирован у животных, перенесших некрэктомию, введение МСК ЖТ в комбинации с покрытиями на основе гиалуроновой кислоты, а также среди особей с изолированным применением исследуемых раневых покрытий. Наибольший рост микрофлоры отмечен при изолированном использовании МСК ЖТ без предшествующей некрэктомии (табл. 4).

Первый этап клинического исследования включал углубленную оценку эффективности и безопасности геля с МСК ЖТ при его местном применении в зоне дермальных ожогов. Сроки окончательного заживления ожоговых ран являются одним из основных интегральных показателей эффективности избранного метода лечения. Результаты планиметрической оценки сроков эпителизации дермальных ожогов на фоне применения геля с МСК ЖТ в различных концентрациях, представленные в табл. 5, свидетельствуют о его высокой эффективности.

Полученные данные (см. табл. 5) позволяют заключить, что двукратное местное использование геля с МСК ЖТ в различных концентрациях дает возможность сократить срок заживления ожогов II–III степеней на 49–53 % ($p < 0,01$). Достоверных различий в сроках заживления таких ран при аппликации гелей КККП™ в изучаемых концентрациях (0,05 и 0,1 мл/см²) не выявлено. При их применении эпителизация дермальных ожогов завершалась к 5–6-м суткам, что на 59 % меньше ($p < 0,05$) показателя, зафиксированного в группе пациентов, которые использовали мазь левомеколь. В этой группе окончательная эпителизация ожоговых ран завершилась лишь к 10–11-м суткам.

Контаминация ожогов широким спектром патогенных микроорганизмов детерминирует высокую частоту их нагноения (рис. 2). В ходе ис-

Таблица 3 (Table 3)

Толщина новообразованных грануляций на 7-е сутки
Thickness of newly formed granulations at the 7th day

Группы исследования / Groups of research	Толщина ткани, мкм / Thickness of fabric, mkm
Контрольная группа (без лечения) / Control group (no treatment)	1090,4 ± 149,7
АМСК, без некрэктомии и аппликации раневых покрытий / AMSC without necrectomy and application of wound dressings	2002,1 ± 256,2 ^{1,2}
АМСК после некрэктомии, аппликации раневых покрытий хитозан-сополиамида / AMSC after necrectomy and application of chitosan-copolyamide wound dressings	1810,1 ± 181,5 ^{1,2}
АМСК после некрэктомии, аппликации раневых покрытий гиалуроновой кислоты / AMSC after necrectomy and application of hyaluronic acid wound dressings	1783,3 ± 195,7 ^{1,2}
Некрэктомия, аппликация раневых покрытий хитозан-сополиамида / Necrectomy and application of chitosan-copolyamide wound dressings	1676,2 ± 166,8 ¹
Некрэктомия, аппликация раневых покрытий гиалуроновой кислоты / Necrectomy and application of hyaluronic acid wound dressings	1273,4 ± 151,3

Примечание: ¹ достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (без лечения); ² достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с результатами выполнения некрэктомии, аппликации раневых покрытий гиалуроновой кислоты без АМСК; АМСК — адипогенные мезенхимальные стволовые клетки.
Note: ¹ significant ($p < 0.05$) in comparison with the control group (without treatment); ² significant ($p < 0.05$) in comparison with results of performance of a necrectomy with application of wound dressings of hyaluronic acid without AMSC; AMSC – adipogenic mesenchymal stem cells

Таблица 4 (Table 4)

Число колониеобразующих единиц в раневом экссудате на 7-е сутки (питательная среда – кровяной агар)
Number of colony forming units in wound exudate on day 7 (nutrient medium – blood agar) translation

Группы исследования / Groups of research	Рост микрофлоры, в + / Growth of microflora, in +
Контрольная группа (без лечения) / Control group (no treatment)	++++
АМСК без некрэктомии и аппликации раневых покрытий / AMSC without necrectomy and application of wound dressings	+++
АМСК после некрэктомии, аппликации раневых покрытий хитозан-сополиамида / AMSC after necrectomy and application of chitosan-copolyamide wound dressings	+
АМСК после некрэктомии, аппликации раневых покрытий гиалуроновой кислоты / AMSC after necrectomy and application of hyaluronic acid wound dressings	++
Некрэктомия, аппликация раневых покрытий хитозан-сополиамида / Necrectomy and application of chitosan-copolyamide wound dressings	++
Некрэктомия, аппликация раневых покрытий гиалуроновой кислоты / Necrectomy and application of hyaluronic acid wound dressings	++
Примечание. Рост микроорганизмов: + — слабый, ++ — умеренный, +++ — выраженный, ++++ — интенсивный; АМСК — адипогенные мезенхимальные стволовые клетки. Note. The growth of microorganisms: + – weak, ++ – moderate, +++ – significant, ++++ – intensive; AMSC – adipogenic mesenchymal stem cells	

Таблица 5 (Table 5)

Сроки заживления дермальных ожоговых ран на фоне применения геля с адипогенными мезенхимальными стволовыми клетками
Timing of healing of dermal burn wounds in case of the application of gel with AMSC

Группы исследования / Groups of research	Срок заживления, сутки / Term of healing, day
Мазь левомеколь / Levomecol ointment	10,1 ± 2,7
Гель КККП (0,05 мл на 1 см ²) / CCCP gel (0.05 ml per 1 cm ²)	5,2 ± 1,5 ¹
Гель КККП (0,1 мл на 1 см ²) / CCCP gel (0.1 ml per 1 cm ²)	4,8 ± 1,2 ¹
Примечание. ¹ достоверно ($p < 0,01$) по сравнению с использованием мази левомеколь; АМСК — адипогенные мезенхимальные стволовые клетки; КККП — коллаген-клеточный комплексный продукт. Note. ¹ significant ($p < 0,05$) in comparison with the use of the levomecol ointment; AMSC – adipogenic mesenchymal stem cells; CCCP – collagen cell complex product	

следования установлено, что при использовании геля КККПTM в различных концентрациях осложненное течение раневого процесса отмечено лишь в двух наблюдениях (не более 10 %). При применении мази левомеколь развитие гнойного воспаления в дермальных ранах отмечено почти в 40 % случаев.

На втором этапе исследований препарат ММСКTM (суспензия МСК) в дозе 0,05 мл/см² был использован для инфильтративного введения в зону глубоких ожогов после предшествующей ранней некрэктомии с одномоментной аутодермопластикой. Приводим клинические наблюдения.

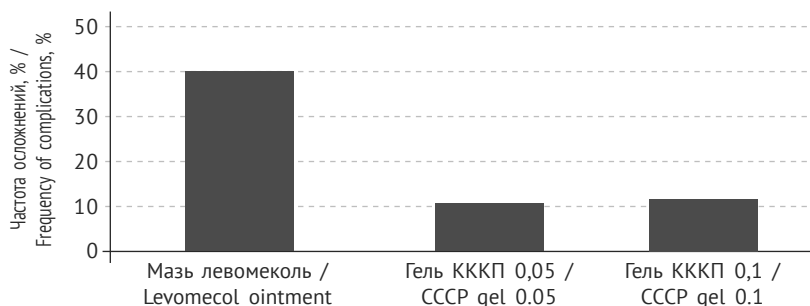


Рис. 2. Частота развития гнойного воспаления при применении геля с адипогенными мезенхимальными стволовыми клетками: КККП — коллаген-клеточный комплексный продукт

Fig. 2. The frequency of purulent inflammation in case of injection of gel with AMSC (adipogenic mesenchymal stem cells): CCCP – collagen cell complex product

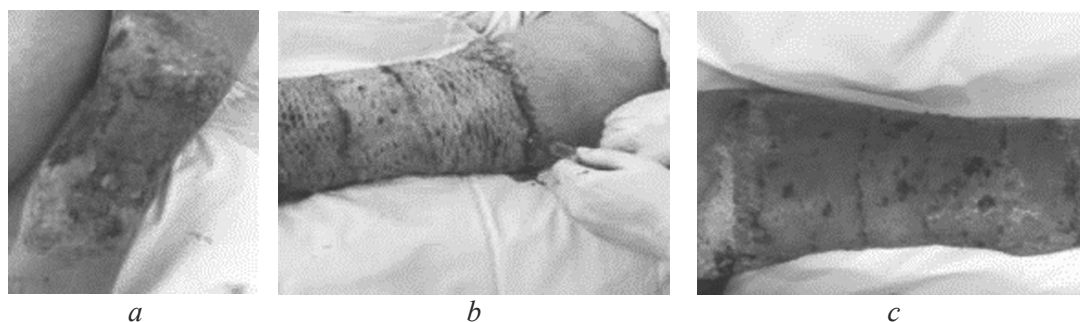


Рис. 3. Пациент А., 49 лет, ожог пламенем 6 % (5,5 %)/IIIa, б степени правого бедра, голени, коленного сустава: *a* — третьи сутки после ожога, перед операцией; *b* — интраоперационное введение мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани после некрэктомии и аутодермопластики; *c* — трансплантат на первой перевязке

Fig. 3. Patient A., 49 years old, flame burn 6% (5.5%)/IIIa-b degree of right thigh, lower leg, knee joint: *a* — the third day after the burn, before the operation; *b* — intraoperative injection of AMSC after necrectomy and autodermoplasty; *c* — graft on the first dressing

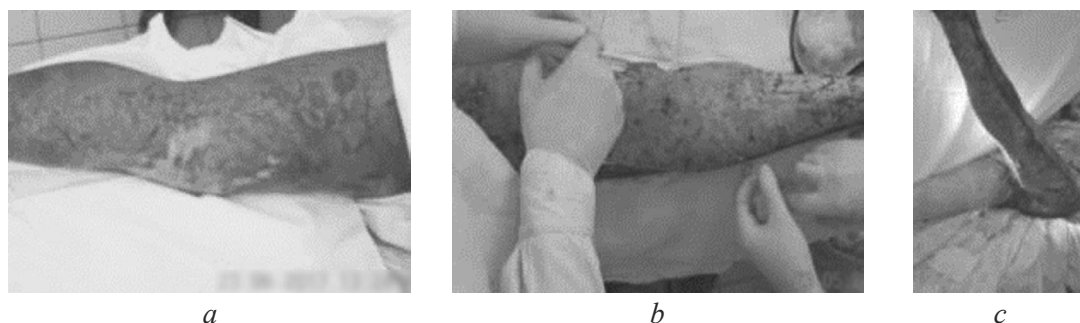


Рис. 4. Пациент Б., 37 лет, ожог пламенем 78 % (67 %)/IIIa, б степени головы, туловища, конечностей: *a* — третьи сутки после ожога, перед операцией; *b* — интраоперационное введение мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани после некрэктомии и аутодермопластики; *c* — трансплантат на первой перевязке

Fig. 4. Patient B., 37 years old, burn with a flame of 78% (67%)/IIIa-b degree of the head, trunk, extremities: *a* — the third day after the burn, before the operation; *b* — intraoperative injection of AMSC after necrectomy and autodermoplasty; *c* — graft on the first dressing

Наблюдение 1. Пострадавший, 49 лет, госпитализирован по поводу глубокого ожога нижней конечности до 6 % поверхности тела (далее п.т.). Ранняя радикальная некрэктомия до фасции выполнена на 2-е сутки после травмы, вслед за одномоментной аутодермопластикой пациенту введены МСК ЖТ на площади до 1,5 % п.т. Констатировано отсутствие лизиса и полное приживление аутоотрансплантатов уже на первой перевязке (рис. 3).

Наблюдение 2. Тяжелообожженный, 34 года, ожог пламенем 78 % (67 %) IIIa, б степени туловища, конечностей. Ингаляционное поражение I степени. Ожоговый шок III степени. На третьи сутки выполнена фасциальная некрэктомия нижней конечности на площади 15 % п.т. с одномоментной аутодермопластикой и введением МСК ЖТ в зону дефекта на площади 5 % п.т. В послеоперационном периоде констатировано развитие тяжелого сепсиса, значительные расстройства гомеостаза, рефрактерная гипотермия — до 32–33 °С. Несмо-

тря на столь неблагоприятные условия, наблюдалось отсутствие лизиса и приживление аутодермотрансплантатов (рис. 4).

Наблюдение 3. Пострадавший М., 46 лет, госпитализирован по поводу ожогов пламенем 36 % (16 %)/III а, б степени головы, шеи, туловища, верхних конечностей. Шок III степени. Клиническая смерть от 13.06.17 (рис. 5). Общее состояние пострадавшего с момента поступления крайне тяжелое, обусловлено особенностями медицинской помощи на догоспитальном этапе, постреанимационной болезнью, отсрочкой проведения противошоковой терапии, ранним развитием полиорганной недостаточности. Раны представлены обнаженной болезненной дермой, беловато-серым, местами коричневым струпом с отсутствующей болевой чувствительностью. Выполнена декомпрессионная некротомия в области верхних конечностей. В условиях реанимации пациенту осуществлена катетеризация центральных сосудов, проводилась

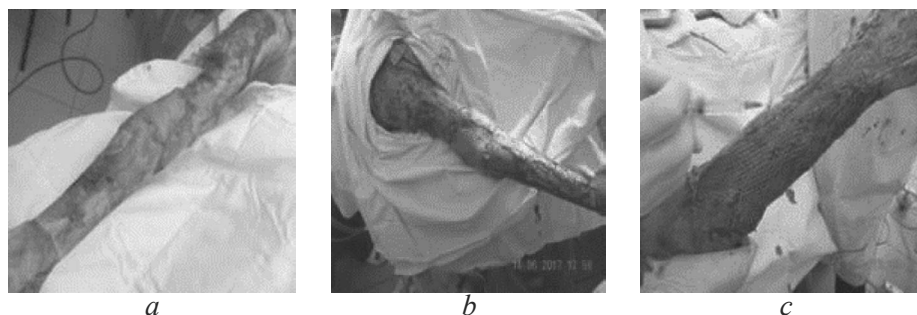


Рис. 5. Пациент В., 46 лет, ожог пламенем 36 % (16 %)/IIIa, б степени головы, шеи, туловища, верхних конечностей: *a* – третьи сутки после ожога, ранней хирургической некрэктомии; *b* – интраоперационное введение мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани после некрэктомии и аутодермопластики; *c* – трансплантат на первой перевязке

Fig. 5. Patient B., 46 years old, flame burn 36% (16%)/IIIa, b degree of the head, neck, trunk, upper limbs: *a* – the third day after the burn, early surgical necrectomy; *b* – intraoperative injection of AMSC after necrectomy and autodermplasty; *c* – graft on the first dressing

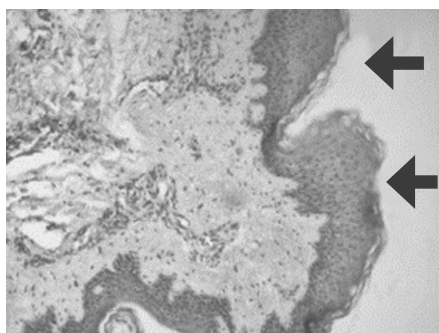


Рис. 6. Пациент Г., 34 года, 5-е сутки наблюдения. Активная краевая эпителизация. Широкая полоса формирующегося эпидермального слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

Fig. 6. Patient D., 34 year sold, 5th day of observation. Active marginal epithelization. A wide band of the forming epidermal layer. Color in gof hematoxylin-eosin. Zoom ×400

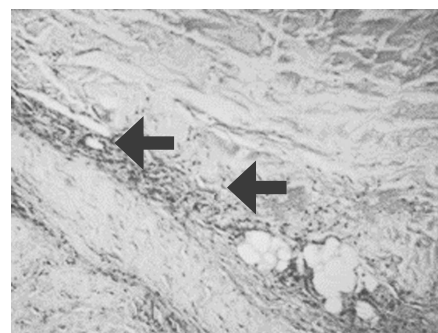


Рис. 7. Пациент Д., 49 лет, 5-е сутки наблюдения. Новообразованные сосуды с перифокальной пролиферацией фибробластов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

Fig. 7. Patient E., 49 years old, 5th day of observation. Newly formed vessels with perifocal proliferation of fibroblasts. Color in gof hematoxylin-eosin. Zoom ×400

интенсивная инфузионно-трансфузионная терапия, коррекция водно-электролитного баланса, антибактериальная, антисекреторная, антикоагулянтная, метаболическая, симптоматическая терапия, оказана нутриционная поддержка и проводились перевязки с растворами антисептиков, больной помещен на флюидизирующую установку. На 2-е сутки выполнена ранняя фасциальная некрэктомия в области правой верхней конечности на площади 8 % поверхности тела с одномоментной аутодермопластикой на площади 5 % п.т. с коэффициентом перфорации 1 : 3, субфасциальным введением суспензии аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (20 млн кл. в 20 мл). Повторное введение той же дозы аллогенных мезенхимальных стволовых клеток в зону первичной трансплантации проведено при первой перевязке и на 5-е сутки после травмы. В послеоперационном периоде констатируется отсутствие лизиса и 100 % приживление аутодермотрансплантатов. Летальный исход

пострадавшего обусловлен тяжестью полученной травмы, особенностями оказания помощи, клинической смертью на догоспитальном этапе, прогрессированием полиорганной недостаточности, развитием септического шока, то есть не связан с успешным восстановлением участка кожного покрова.

При гистологическом исследовании биоптатов из зоны трансплантации МСК ЖТ констатируется наличие выраженной васкуляризации с перифокальной пролиферацией фибробластов как в поверхностных, так и в глубоких слоях дермы (рис. 6, 7).

При иммуногистохимическом исследовании установлено, что использование МСК ЖТ сопровождается увеличением экспрессии маркеров пролиферации эпителиальных и соединительнотканых клеточных линий в зоне введения на 460 % ($p < 0,01$) (пролиферация 2,1–2,2), а также полностью подавляет активность процессов

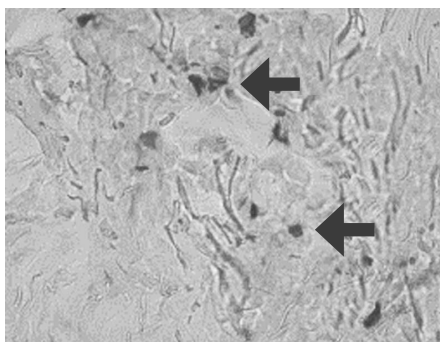


Рис. 8. Пациент Г., 34 года. Выраженная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 клетками аутологичного кожного трансплантата на 5-е сутки после введения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани. Увеличение $\times 600$

Fig. 8. Patient D., 34 years old. Significant expression of the proliferation marker of Ki 67 cells of an autologous cutaneous graft on the 5th day after the AMSC injection. Zoom $\times 600$

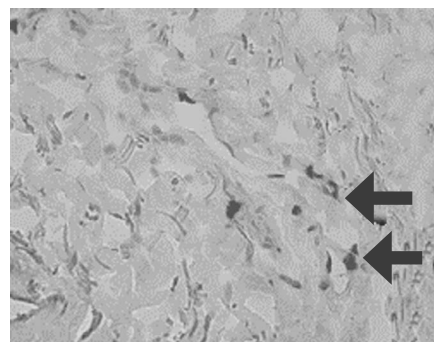


Рис. 9. Пациент Д., 49 лет. Выраженная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 клетками аутологичного кожного трансплантата на 5-е сутки после введения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани. Увеличение $\times 600$

Fig. 9. Patient E., 49 years old. Significant expression of the proliferation marker of Ki 67 cells of an autologous cutaneous graft on the 5th day after the AMSC injection. Zoom $\times 600$

Таблица 6 (Table 6)

Интенсивность микроциркуляции в зоне введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток
Intensity of microcirculation in the area of MMCS injection

Область исследования / Research zone		ПМ	δ	KV, %
Зона трансплантации / Transplantation zone	МСК ЖТ / AMSC	9,17	0,68	7,39
	Центр трансплантата / Graft center	5,79	0,32	5,61
	Периферия трансплантата / Periphery of the graft	4,26	0,28	6,64
Здоровый симметричный участок / A healthy symmetrical site		4,24	0,55	13,00

Примечание. ПМ — показатель микроциркуляции; δ — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебания кровотока; KV — коэффициент вариации; МСК ЖТ — мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани.
Note. ПМ – microcirculation index; δ – mean square deviation of blood flow fluctuation amplitude; KV – the coefficient of variation; AMSC – adipogenic mesenchymal stem cells

программированной клеточной гибели (апоптоза) (рис. 8, 9).

При оценке микроциркуляции в зоне введения стволовых клеток методом лазерной доплеровской флоуметрии на 7-е сутки после ранней некрэктомии, кожной пластики и введения ММСК было установлено, что средний уровень перфузии и среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока в два раза выше ($p < 0,05$) аналогичных показателей в зонах, где ММСК не применялись (табл. 6).

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что применение клеточных препаратов, содержащих МСК ЖТ, является перспективным

методом лечения пострадавших как с дермальными, так и с глубокими ожогами. При использовании геля КККП™ ускоряются процессы репаративной регенерации в ранах на 59 % ($p < 0,05$) и снижается частота инфекционных осложнений на 41 % ($p < 0,05$). Введение суспензии ММСК™ при оказании помощи пострадавшим с глубокими ожогами, в соответствии с данными гистологического, иммуногистохимического, флоуметрического методов исследования, достоверно стимулирует пролиферацию фибробластов и ангиогенез в области ран. Введение в повседневную практику средств, содержащих МСК ЖТ, позволит улучшить результаты лечения такой категории больных.

ВЫВОДЫ

Полученные предварительные результаты убедительны в отношении того, что введение МСК ЖТ может повысить эффективность местного лечения поверхностных ожоговых ран и методик хирургического восстановления кожного покрова при глубоких ожогах.

В эксперименте наилучшая эффективность, оцениваемая по скорости заживления, отмечена при лечении глубоких ожогов кожи, предусматривающем раннюю некрэктомию, введение МСК ЖТ и аппликацию покрытий на основе алифатического сополиамида и хитозана. У животных этих групп сроки заживления сократились на 89,6 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. В случае ранней некрэктомии с последующей аппликацией раневого покрытия на основе алифатического сополиамида и хитозана без использования МСК ЖТ сроки заживления ожоговой раны сократились лишь на 25 % ($p > 0,05$).

В анализируемых группах животных наименьшая площадь рубца наблюдалась в случае применения стволовых клеток и раневого покрытия на основе гиалуроновой кислоты ($0,8 \text{ см}^2$). Изолированное применение покрытий из природных полимеров позволило уменьшить общую площадь рубца до 2 см, что на 56 % меньше ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. В группе животных, лечение ран которых не проводилось, размер рубца равнялся $4,5 \text{ см}^2$.

Результаты микробиологической оценки числа колониеобразующих единиц микроорганизмов в ранах на 7-е сутки эксперимента свидетельствуют, что минимальные значения анализируемого показателя зафиксированы в группе животных, где для лечения ран после некрэктомии была использована комбинация МСК ЖТ и раневых покрытий на основе полимеров. У животных, перенесших раннюю некрэктомию с последующим закрытием ран гиалуроновой кислотой или хитозан-сополиамидом, число колониеобразующих единиц патогенной микрофлоры не превышало 30 %.

Гистологическое исследование биоптатов ран, отобранных в анализируемых группах животных, позволило констатировать, что наибольшее развитие сети сосудов микроциркуляторного русла отмечается к исходу 4-й недели эксперимента среди особей, для лечения которых использовали сочетание ранней некрэктомии, введения стволовых клеток и аппликаций покрытий на основе гиалуроновой кислоты. В этой группе животных анализируемый показатель составил 37 единиц в поле зрения, что на 370 % больше ($p < 0,05$) в случае изолированного применения МСК ЖТ.

Экспериментальные исследования говорят о высокой эффективности совместного применения МСК ЖТ и раневых покрытий на основе природных полимеров, что может являться обоснованием для дальнейшего исследования в этом направлении, в том числе в разработке тканеинженерных конструкций с живыми клетками.

Клиническое исследование эффективности геля КККПTM показывает, что его аппликация позволяет не только сократить сроки заживления дермальных ожогов, но и снизить частоту инфекционных осложнений. На фоне применения геля АМСК в исследуемых концентрациях констатируется ускоренная эпителизация ожогов II–IIIa степеней уже к 5-м суткам (почти в два раза быстрее, чем в группе сравнения), при этом частота осложнений раневого процесса не превышала 10 % наблюдений (то есть была на 30 % меньше, чем в контроле).

Позитивные свойства препарата ММСКTM обусловлены способностью входящих в его состав МСК ЖТ дифференцироваться в клетки тканей мезенхимального происхождения и других зародышевых листков. Они продуцируют цитокины, в том числе интерлейкины, факторы роста, фибронектин, коллаген I и IV типов, ламинин, тромбопластин и другие вещества, суммарный эффект действия которых выражается в нормализации экспрессии провоспалительных цитокинов, стимуляции продукции факторов роста, снижении активности матриксной металлопротеиназы-9, а следовательно, в стимуляции процессов регенерации поврежденных тканей и формирования рубца. Данный тип клеток также обладает иммуносупрессивными свойствами и высокой гистосовместимостью [6].

Результаты клинической оценки эффективности препарата ММСКTM свидетельствуют, что его введение в зону глубокого ожога после выполнения ранней некрэктомии и одномоментной аутодермопластики позволяет ускорить формирование сосудов в новообразованных тканях, увеличить частоту приживления расщепленного кожного трансплантата, стимулировать эпителизацию раневой поверхности, оптимизировать течение процессов репаративной регенерации. Препарат не вызывает нежелательных явлений и изменений в клиническом, биохимическом анализах крови, а также в общем анализе мочи.

Препараты, содержащие МСК ЖТ (гель КККПTM и суспензия ММСКTM), могут достоверно улучшить результаты лечения больных как с дермальными, так и с глубокими ожоговыми поражениями.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 14-33-00003.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аканов Ж.А. Перспективы применения стволовых клеточных технологий в медицине // Медицина и экология. – 2010. – № 2. [Akanov ZA. Perspectives of stem cell techniques application in medicine. *Meditsina i ekologiya*. 2010;(2). (In Russ.)]
2. Алексеев А.А. Организация медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации // Сборник тезисов IX съезда травматологов-ортопедов России; Саратов, 15–17 сентября 2010 г. – Саратов, 2010. – С. 15–16. [Alekseev AA. Organizatsiya meditsinskoй pomoshchi postradavshim ot ozhogov v rossiyskoy federatsii. In: Proceedings of the 9th congress of traumatologists-orthopedists of Russia; Saratov, 15-17 Sep 2010. Saratov; 2010. P. 15-16. (In Russ.)]
3. Алексеева И.С., Волков А.В., Кулаков А.А., Гольдштейн Д.В. Клинико-экспериментальное обоснование использования комбинированного клеточного трансплантата на основе мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани у пациентов с выраженным дефицитом костной ткани челюстей // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – Т. 7. – № 1. – С. 97–105. [Alekseeva IS, Volkov AV, Kulakov AA, Goldshtein DV. Clinical and experimental study on the use of combined cell transplant on the basis of multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue in patients with severe deficiency of jaws bone tissue. *Cellular transplantology and tissue engineering*. 2012;7(1):97-105. (In Russ.)]
4. Баранов Е.В., Третьяк С.И., Василевич И.Б., и др. Клинические возможности применения аутогенных мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани при лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – Т. 8. – № 2. – С. 79–84. [Baranov EV, Tretyak SI, Vasilevich IB, et al. The clinical application of autologous mesenchymal stem cells isolated from fat tissue for the treatment of patients with trophic ulcers of lower extremities. *Cellular transplantology and tissue engineering*. 2013;8(2):79-84. (In Russ.)]
5. Бондаренко Н.А., Лыков А.П., Казаков О.В., и др. Изменения функциональных свойств мезенхимальных стволовых клеток под влиянием эритропоэтина // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. [Bondarenko NA, Lykov AP, Kazakov OV, et al. Changes in functional properties of mesenchymal stem cells under the influence of erythropoietin. *Modern problems of science and education*. 2017;(6). (In Russ.)]
6. Брюховецкий И.С., Брюховецкий А.С., Мищенко П.В., Хотимченко Ю.С. Роль системных механизмов миграции и хоуминга стволовых клеток в развитии злокачественных опухолей центральной нервной системы и разработке новых методов противоопухолевой терапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С. 3–12. [Bryukhovetskiy IS, Bryukhovetskiy AS, Mischenko PV, Khotimchenko YS. The role of systemic migration and homing mechanisms of stem cells in the development of malignant tumors of the central nervous system and the development of new cancer therapies. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2013;12(4):3-12. (In Russ.)]
7. Венгерович Н.Г., Хрипунов А.К., Рузанова Э.А., и др. Регенеративная терапия тканевыми протекторными цитокинами в составе раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11 «Медицина». – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 36–46. [Vengerovich NG, Khripunov AK, Ruzanova EA, et al. Regenerative therapy by tissue-protective cytokines as a component of bacterial cellulose based wound dressings. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11 "Meditsina"*. 2016;11(1):36-46. (In Russ.)]
8. Зиновьев Е.В., Цыган В.Н., Асадулаев М.С., и др. Экспериментальная оценка эффективности применения адипогенных мезенхимальных стволовых клеток для лечения ожогов кожи III степени // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 1. – С. 137–141. [Zinovev EV, Tsygan VN, Asadulaev MS, et al. Experimental evaluation of the effectiveness of adipogenic mesenchymal stem cells for the treatment of skin burns of III degree. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2017;(1):137-141. (In Russ.)]
9. Киселева Е.П., Гаин М.Ю. Эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в восстановлении дефектов кожи в эксперименте // Вестник Национальной академии наук Белоруссии. Серия «Медицинские науки». – 2013. – № 2. – С. 75–81. [Kiseleva EP, Gain MY. Effectiveness of use of mesenchymal stem cells of the adipose tissue for skin defect restoration in experiment. *Vestnik Natsional'noy akademii nauk Belorussii. Seriya "Meditsinskie nauki"*. 2013;(2):75-81. (In Russ.)]
10. Котенко К.В., Еремин И.И., Мороз Б.Б., и др. Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И. Бурназяна // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – Т. 7. – № 2. – С. 97–102. [Kotenko KV, Eremin II, Moroz BB, et al. Cell technologies in the treatment of radiation burns: experience Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre. *Cellular transplantology and tissue engineering*. 2012;7(2):97-102. (In Russ.)]
11. Никольский Н.Н., Габай И.А., Сомова Н.В. Эмбриональные стволовые клетки человека. Проблемы и перспективы // Цитология. – 2007. – Т. 49. – № 7. –

- C. 529–537. [Nikolskiy NN, Gabay IA, Somova NV. Human embryonic stem cells problems and perspectives. *Cell and tissue biology*. 2007;49(7):529-537. (In Russ.)]
12. Подойницына М.Г., Цепелев В.Л., Степанов А.В. Применение физических методов при лечении ожогов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. [Podoinitsyna MG, Tsepelev VL, Stepanov AV. The use of physical methods in the treatment of the skin burn. *Modern problems of science and education*. 2015;(5). (In Russ.)]
13. Bassi EJ, Moraes-Vieira PM, Moreira-Sa CS, et al. Immune regulatory properties of allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of experimental autoimmune diabetes. *Diabetes*. 2012;61(10):2534-2545. doi: 10.2337/db11-0844.
14. Cavallari G, Olivi E, Bianchi F, et al. Mesenchymal stem cells and islet cotransplantation in diabetic rats: improved islet graft revascularization and function by human adipose tissue-derived stem cells preconditioned with natural molecules. *Cell Transplant*. 2012;21(12):2771-2781. doi: 10.3727/096368912X637046.
15. Cui L, Yin S, Liu W, et al. Expanded adipose-derived stem cells suppress mixed lymphocyte reaction by secretion of prostaglandin E2. *Tissue Eng*. 2007;13(6):1185-1195. doi: 10.1089/ten.2006.0315.
16. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007;100(9):1249-1260. doi: 10.1161/01.RES.0000265074.83288.09.
17. Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells *in vitro* in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):241-248. doi: 10.1136/ard.2008.101881.
18. Kang Y, Park C, Kim D, et al. Unsorted human adipose tissue-derived stem cells promote angiogenesis and myogenesis in murine ischemic hindlimb model. *Microvasc Res*. 2010;80(3):310-316. doi: 10.1016/j.mvr.2010.05.006.
19. Kim Y, Kim H, Cho H, et al. Direct comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissues and bone marrow in mediating neovascularization in response to vascular ischemia. *Cell Physiol Biochem*. 2007;20(6):867-876. doi: 10.1159/000110447.
20. Kucerova L, Altanerova V, Matuskova M, et al. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy. *Cancer Res*. 2007;67(13):6304-6313. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4024.
21. Kuo YR, Chen CC, Goto S, et al. Modulation of immune response and T-cell regulation by donor adipose-derived stem cells in a rodent hind-limb allotransplant model. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(6):661e-672e. doi: 10.1097/PRS.0b013e318230c60b.
22. Xue L, Xu YB, Xie JL, et al. Effects of human bone marrow mesenchymal stem cells on burn injury healing in a mouse model. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(7):1327-1336.
23. Meza-Zepeda LA, Noer A, Dahl JA, et al. High-resolution analysis of genetic stability of human adipose tissue stem cells cultured to senescence. *J Cell Mol Med*. 2008;12(2):553-563. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00146.x.
24. Mitchell JB, McIntosh K, Zvonic S, et al. Immunophenotype of human adipose-derived cells: temporal changes in stromal-associated and stem cell-associated markers. *Stem Cells*. 2006;24(2):376-385. doi: 10.1634/stemcells.2005-0234.
25. Muehlberg FL, Song YH, Krohn A, et al. Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis. *Carcinogenesis*. 2009;30(4):589-597. doi: 10.1093/carcin/bgp036.
26. Advances in Stem Cell Therapy. Bench to Bedside. Ed by E. Nagwa. Cham: Humana Press; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-29149-9.
27. Niemeyer P, Vohrer J, Schmal H, et al. Survival of human mesenchymal stromal cells from bone marrow and adipose tissue after xenogenic transplantation in immunocompetent mice. *Cytotherapy*. 2008;10(8):784-795. doi: 10.1080/14653240802419302.
28. Liu P, Deng Z, Han S, et al. Tissue-engineered skin containing mesenchymal stem cells improves burn wounds. *Artif Organs*. 2008;32(12):925-931. doi: 10.1111/j.1525-1594.2008.00654.x.
29. Pittenger MF. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science*. 1999;284(5411):143-147. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
30. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*. 2004;109(5):656-663. doi: 10.1161/01.CIR.0000114522.38265.61.
31. Puissant B, Barreau C, Bourin P, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol*. 2005;129(1):118-129. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05409.x.
32. Safford KM, Hicok KC, Safford SD, et al. Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;294(2):371-379. doi: 10.1016/s0006-291x(02)00469-2.
33. Seo MJ, Suh SY, Bae YC, Jung JS. Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;328(1):258-264. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.12.158.

34. Timper K, Seboek D, Eberhardt M, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells differentiate into insulin, somatostatin, and glucagon expressing cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(4): 1135-1140. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.072.
35. Tse WT, Pendleton JD, Beyer WM, et al. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation*. 2003;75(3):389-397. doi: 10.1097/01.TP.0000045055.63901.A9.
36. Yanez R, Lamana ML, Garcia-Castro J, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have *in vivo* immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem Cells*. 2006;24(11):2582-2591. doi: 10.1634/stem-cells.2006-0228.
37. Zhu X, Shi W, Tai W, Liu F. The comparison of biological characteristics and multilineage differentiation of bone marrow and adipose derived Mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Res*. 2012;350(2):277-287. doi: 10.1007/s00441-012-1453-1.
38. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002;13(12):4279-95. doi: 10.1091/mbc.e02-02-0105.
39. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211-228. doi: 10.1089/107632701300062859.

◆ Информация об авторах

Евгений Владимирович Зиновьев — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: evz@list.ru.

Владимир Евгеньевич Юдин — д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий лабораторией, кафедра медицинской физики, лаборатория полимерных материалов для тканевой инженерии и трансплантологии. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург. E-mail: yudinve@gmail.com.

Марат Сергеевич Асадулаев — лаборант-исследователь, научно-исследовательский центр, лаборатория экспериментальной хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: marat.asadulaev@yandex.ru.

Василий Николаевич Цыган — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра патологической физиологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: vn-t@mail.ru.

Денис Валерьевич Костяков — канд. мед. наук, ассистент, кафедра патологической физиологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: kosdv@list.ru.

Антон Сергеевич Шабунин — лаборант-исследователь, кафедра медицинской физики, лаборатория полимерных материалов для тканевой инженерии и трансплантологии. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург. E-mail: anton-shab@yandex.ru.

Наталья Владимировна Смирнова — канд. биол. наук, научный сотрудник, кафедра медицинской физики, лаборатория полимерных материалов для тканевой инженерии и трансплантологии. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург. E-mail: nvsmirnoff@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Evgeny V. Zinovyev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Hospital Surgery with Traumatology and Military Surgery Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: evz@list.ru.

Vladimir E. Yudin — DrSci, Professor, Head, Department of Medical Physics, Laboratory of Polymeric Materials for Tissue Engineering and Transplantology. Institute of Physics, Nanotechnology and Telecommunications, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yudinve@gmail.com.

Marat S. Asadulaev — Laboratory Assistant-Researcher, Research Center, Laboratory of Experimental Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marat.asadulaev@yandex.ru.

Vasiliy N. Tsygan — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pathological Physiology. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vn-t@mail.ru.

Denis V. Kostyakov — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kosdv@list.ru.

Anton S. Shabunin — Laboratory Assistant-Researcher, Department of Medical Physics, Laboratory of Polymeric Materials for Tissue Engineering and Transplantology. Institute of Physics, Nanotechnology and Telecommunications, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anton-shab@yandex.ru.

Natalia V. Smirnova — PhD, Researcher, Department of Medical Physics, Laboratory of Polymeric Materials for Tissue Engineering and Transplantology. Institute of Physics, Nanotechnology and Telecommunications, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nvsmirnoff@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Артем Евгеньевич Крюков — лаборант-исследователь, кафедра медицинской физики, лаборатория полимерных материалов для тканевой инженерии и трансплантологии, Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург; лаборант-исследователь, ФГБУН «Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук», Санкт-Петербург. E-mail: kryukov14@gmail.com.

Моисей Бениаминович Панеях — ассистент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: moisey031190@gmail.com.

Сергей Андреевич Лукьянов — лаборант-исследователь, научно-исследовательский центр, лаборатория экспериментальной хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Sergey.lukyanov95@yandex.ru.

Илья Валерьевич Арцимович — лаборант-исследователь, научно-исследовательский центр, лаборатория экспериментальной хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: enerdgezer@yandex.ru.

Иван Михайлович Лопатин — лаборант-исследователь, научно-исследовательский центр, лаборатория экспериментальной хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: forlopatin@yandex.ru.

Виктор Владимирович Зубов — лаборант-исследователь, научно-исследовательский центр, лаборатория экспериментальной хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: viktorzubo@mail.ru.

Павел Константинович Крылов — канд. мед. наук, заведующий, ожоговое отделение. ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург. E-mail: krilov_pk@mail.ru.

Денис Олегович Вагнер — канд. мед. наук, хирург, ожоговое отделение. ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург. E-mail: 77wagner77@mail.ru.

Камил Фахрутдинович Османов — лаборант-исследователь, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: ikamilo26@gmail.com.

Георгий Отариевич Багатурия — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: geobag@mail.ru.

◆ Information about the authors

Artem E. Kryukov — Laboratory Assistant-Researcher, Department of Medical Physics, Laboratory of Polymeric Materials for Tissue Engineering and Transplantology, Institute of Physics, Nanotechnology and Telecommunications, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia; Institute of Macromolecular Compounds of RAS, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kryukov14@gmail.com.

Moisei B. Paneiakh — Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy at the State of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: moisey031190@gmail.com.

Sergey A. Lukyanov — Laboratory Assistant-Researcher, Research Center, Laboratory of Experimental Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Sergey.lukyanov95@yandex.ru.

Ilya V. Artsimovich — Laboratory Assistant-Researcher, Research Center, Laboratory of Experimental Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: enerdgezer@yandex.ru.

Ivan M. Lopatin — Laboratory Assistant-Researcher, Research Center, Laboratory of Experimental Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: forlopatin@yandex.ru.

Viktor V. Zubov — Laboratory Assistant-Researcher, Research Center, Laboratory of Experimental Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viktorzubo@mail.ru.

Pavel K. Krylov — MD, PhD, Head, Department of Burn Injuries. I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: krilov_pk@mail.ru.

Denis O. Vagner — MD, PhD, Surgeon, Department of Burn Injuries. I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 77wagner77@mail.ru.

Kamil F. Osmanov — Laboratory Assistant-Researcher, Department of Pathological Physiology. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ikamilo26@gmail.com.

Georgiy O. Bagaturia — MD, Dr Med Sci, Professor, Chief of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: geobag@mail.ru.

ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПОСТРОЕНИЕМ МНОГОПЛОСКОСТНЫХ РЕФОРМАЦИЙ, ОРИЕНТИРОВАННЫХ НА ОСИ СЕРДЦА, В ДИАГНОСТИКЕ ТРАНСПОЗИЦИЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ

© Г.К. Садыкова¹, Д.О. Иванов¹, Г.О. Багатурия¹, В.В. Ипатов², В.В. Рязанов¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Садыкова Г.К., Иванов Д.О., Багатурия Г.О., и др. Возможности рентгеновской компьютерной томографии с построением многоплоскостных реформаций, ориентированных на оси сердца, в диагностике транспозиций магистральных сосудов // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 28–35. doi: 10.17816/PED9428-35

Поступила в редакцию: 18.06.2018

Принята к печати: 07.08.2018

В данной статье приведены результаты анализа данных рентгеновской компьютерной томографии с внутривенным болюсным введением контрастного вещества детей с транспозицией и корригированной транспозицией магистральных артерий путем последовательного построения многоплоскостных реформаций, ориентированных на оси сердца. Из 148 детей со сложными врожденными пороками сердца и магистральных артерий транспозиция магистральных сосудов встречалась у 13 пациентов (в возрасте от 1 до 144 дней жизни; 9 – мужского пола, 4 – женского пола), корригированная транспозиция магистральных сосудов – у 4 пациентов (в возрасте от 6 мес. до 15 лет 6 мес.; 2 – мужского пола, 2 – женского пола). В статье подробно описаны анатомические характеристики, на основе которых определяется морфология каждой камеры сердца, и реформации, в которых они оцениваются. В статье приводится сравнительная характеристика структур сердца и магистральных артерий при транспозиции и корригированной транспозиции магистральных артерий в каждой отдельно взятой реформации, ориентированной на оси сердца. По результатам анализа последовательно построенных реформаций, ориентированных на оси сердца, указаны и проиллюстрированы характерные анатомические признаки транспозиции и корригированной транспозиции магистральных сосудов. Установлено, что из перечня предлагаемых реформаций, ориентированных на оси сердца, характерные анатомические признаки транспозиций достоверно определяются в следующих реформациях: по длинной оси приносящего тракта правого желудочка; левых камер сердца; приточных отделов желудочков; по короткой оси на уровне магистральных сосудов. Многоплоскостные реформации, ориентированные на оси сердца, на основе данных КТ-ангиокардиографии позволяют дать полную и точную анатомическую оценку сердца и магистральных сосудов, что важно при планировании оперативного вмешательства при врожденных пороках сердца.

Ключевые слова: врожденный порок сердца; конотрункальные пороки; транспозиция магистральных сосудов; корригированная транспозиция магистральных сосудов; рентгеновская компьютерная томография; компьютерно-томографическая ангиокардиография; многоплоскостные реформации, ориентированные на оси сердца.

THE POSSIBILITIES OF COMPUTED TOMOGRAPHY USING HEART-AXIS-ORIENTED MULTIPLANAR REFORMATIONS IN DIAGNOSTICS OF THE GREAT ARTERIES TRANSPOSITION

© G.K. Sadykova¹, D.O. Ivanov¹, G.O. Bagaturiya¹, V.V. Ipatov², V.V. Ryazanov¹

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

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sadykova GK, Ivanov DO, Bagaturiya GO, al. The possibilities of computed tomography using heart-axis-oriented multiplanar reformations in diagnostics of the great arteries transposition. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):28-35. doi: 10.17816/PED9428-35

Received: 18.06.2018

Accepted: 07.08.2018

This article contents the results of computed tomography with intravenous bolus contrast media administration data analysis in children with transposition and congenitally corrected transposition of the great arteries with the consequential performing of the multiplanar heart-axis-oriented reformations. Among 148 examined children transposition of great arteries was detected in 13 patients (9 boys and 4 girls aged 1-144 day of life); congenitally corrected transposition was found in 4 cases of children aged from 6 months to 15 years and 6 months (2 boys and 2 girls). In this article

comprehensive anatomical criteria of each heart chamber morphology are presented and reformations where these criteria can be seen are shown. Also in the article is given comparative characterization of heart and great arteries structures in transposition and congenitally corrected transposition in every certain heart-axis-oriented reformation. By the results of consequently performed heart-axis-oriented reformations data analysis the peculiar anatomical signs of transposition and congenitally corrected transposition are determined. The results of data analysis show that from the list of offered reformations the peculiar anatomical signs of both kinds of transposition are significantly determined in long-axis of right ventricle inflow tract reformation, left heart chambers reformation, supply ventricle division reformation, short-axis reformation at the level of great arteries. Computed tomographic angiocardiology heart-axis-oriented multiplanar reformations permit full and correct assessment of heart and main vessels, which is important for planning of surgical treatment in congenital heart diseases.

Keywords: congenital heart disease; conotruncal diseases; great artery transposition; congenitally corrected great artery transposition; computed tomography; computed tomography angiocardiology; heart-axis oriented multiplanar reformations.

ВВЕДЕНИЕ

«Транспозиция» — термин, используемый для описания дискордантных желудочково-артериальных соединений независимо от того, конкордантны или дискордантны предсердно-желудочковые соединения [1, 5]. По умолчанию термином «транспозиция» обозначают сочетание дискордантных желудочково-артериальных соединений с конкордантными предсердно-желудочковыми соединениями. «Врожденно корригированная транспозиция» или просто «корригированная транспозиция» обозначает сочетание дискордантных желудочково-артериальных соединений и дискордантных предсердно-желудочковых соединений [1, 5].

Транспозиция магистральных сосудов — это порок сердца, при котором аорта отходит от морфологически правого желудочка, а легочная артерия — от морфологически левого желудочка (дискордантные желудочково-артериальные соединения), при этом морфологически правое предсердие соединяется с морфологически правым желудочком, морфологически левое предсердие — с морфологически левым желудочком (конкордантное предсердно-желудочковое соединение) [3, 5, 6, 9, 11, 17]. Это приводит к тому, что малый и большой круги кровообращения разомкнуты и функционируют не последовательно (как в норме), а параллельно [13]. Условием жизнеспособности ребенка является наличие сопутствующих внутрисердечных и внесердечных компенсирующих дефектов [12]. Шунт может быть представлен дефектом межпредсердной перегородки, дефектом межжелудочковой перегородки, открытым артериальным протоком. Дефект межжелудочковой перегородки встречается у 50 % пациентов [18]. Транспозиция называется простой, если сочетается с межпредсердным сообщением (открытое овальное окно, вторичный дефект межпредсердной перегородки). А если в качестве компенсирующего дефекта имеется дефект межжелудочковой перегородки, то транспозиция

называется сложной [8]. Основными клиническими проявлениями транспозиции магистральных артерий служат цианоз и одышка [20].

Корригированная транспозиция магистральных сосудов характеризуется дискордантными желудочково-артериальными соединениями и дискордантными предсердно-желудочковыми соединениями: морфологически правое предсердие соединяется с морфологически левым желудочком, от которого отходит легочная артерия, морфологически левое предсердие соединяется с морфологически правым желудочком, от которого отходит аорта. При этом пороке системная и легочная циркуляция крови происходит последовательно, как в норме. Этот порок в изолированном виде не проявляется гемодинамическими нарушениями, выявляется случайно в различном возрасте. По данным литературы, наиболее поздняя первичная диагностика корригированной транспозиции магистральных сосудов была у пациента в возрасте 83 лет [15]. При корригированной транспозиции возникают нарушения гемодинамики только при наличии сопутствующих пороков [3, 6, 7, 9, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 148 пациентов со сложными врожденными пороками сердца и магистральных артерий, которым были выполнены трансторакальная эхокардиография, КТ-ангиокардиография без ЭКГ-синхронизации, оперативное лечение. Из 148 пациентов со сложными врожденными пороками сердца и магистральных артерий транспозиция магистральных сосудов встречалась у 13 пациентов (в возрасте от 1 до 144 дней жизни; 9 — мужского пола, 4 — женского пола), корригированная транспозиция магистральных сосудов — у 4 пациентов (в возрасте от 6 мес. до 15 лет 6 мес.; 2 — мужского пола, 2 — женского пола). Данные КТ-ангиокардиографии пациентов с транспозицией магистральных сосудов

были проанализированы путем последовательного построения многоплоскостных реформаций, ориентированных на оси сердца.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью построения многоплоскостных реформаций, ориентированных на оси сердца, проведен анализ данных рентгеновской компьютерной томографии с внутривенным болюсным введением контрастного вещества, выполненной детям с транспозицией и корригированной транспозицией магистральных артерий.

Каждой камере сердца, даже при наличии сердечного порока, присущи постоянные анатомические характеристики, на основе которых определяется их морфология [2]. Поэтому при врожденных пороках сердца важно определить морфологию каждой камеры сердца: морфологически правое предсердие, морфологически левое предсердие, морфологически правый желудочек, морфологически левый желудочек [20].

К анатомическим признакам морфологически правого предсердия относятся: ушко, системный венозный синус (в него впадают верхняя полая вена, нижняя полая вена, коронарный синус), вестибулярный отдел (окружает отверстие трехстворчатого клапана). К анатомическим признакам морфологически левого предсердия относятся: ушко, легочный венозный синус (расположены устья легочных вен), вестибулярный отдел (окружает отверстие митрального клапана).

Из всех анатомических признаков предсердий наиболее постоянными являются форма ушек, соединение ушек с предсердной полостью, специфическое распределение гребенчатых мышц относительно вестибулярных отделов предсердий, что

позволяет однозначно отнести предсердие к морфологически правому или левому [1, 19].

Анализ компьютерно-томографических данных необходимо начинать с определения морфологии предсердий.

Из вышеперечисленных признаков в реформации по длинной оси приносящего тракта правого желудочка и реформации левых камер сердца можно точно определить морфологию предсердий, основываясь на форме ушек и характере их соединения с предсердной полостью. Кроме этого, ушки предсердий визуализируются в реформации по короткой оси на уровне магистральных артерий.

Анатомические признаки ушка, характерного для морфологически правого предсердия (треугольная форма с тупой вершиной, широкое соединение с предсердной полостью, слабо выраженная дольчатость [1, 2, 4, 16]), определяют в реформации по длинной оси приносящего тракта правого желудочка (рис. 1). В этой реформации видно, что при транспозиции морфологически правое предсердие соединяется с морфологически правым желудочком (см. рис. 1, *a*), а при корригированной транспозиции морфологически правое предсердие — с морфологически левым желудочком (см. рис. 1, *b*).

Анатомические признаки ушка, характерного для морфологически левого предсердия (узкая вытянутая форма с заостренным концом, узкое соединение с предсердной полостью, хорошо выраженная дольчатость [1, 2, 4, 16]), определяют в реформации левых камер сердца (рис. 2). В этой реформации обращает на себя внимание соединение морфологически левого предсердия с морфологически левым желудочком при транспозиции (рис. 2, *a*), соединение морфологически левого предсердия с морфологически правым желудочком при корригированной транспозиции (рис. 2, *b*).

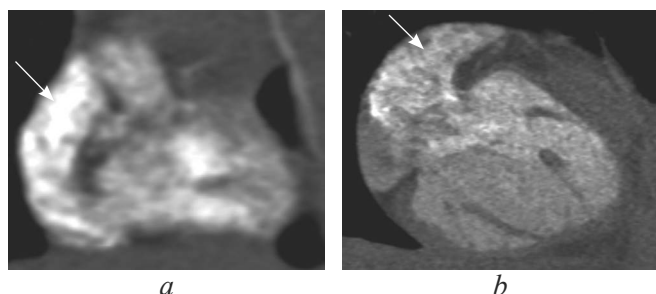


Рис. 1. В реформации по длинной оси приносящего тракта правого желудочка ушко морфологически правого предсердия при транспозиции магистральных сосудов (*a*, стрелка), при корригированной транспозиции магистральных сосудов (*b*, стрелка)

Fig. 1. Long-axis of right ventricle inflow tract reformation. The eyelet of the morphologically right ventricle in great arteries transposition (*a*, arrow) and in corrected great arteries transposition (*b*, arrow)

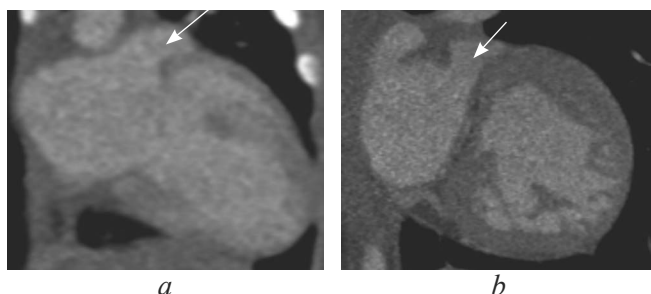


Рис. 2. В реформации левых камер сердца ушко морфологически левого предсердия при транспозиции магистральных сосудов (*a*, стрелка), при корригированной транспозиции магистральных сосудов (*b*, стрелка)

Fig. 2. Left heart chambers reformation. The eyelet of the morphologically left ventricle in great arteries transposition (*a*, arrow) and in corrected great arteries transposition (*b*, arrow)

В правом и левом желудочках выделяют три отдела: приточный, трабекулярный и выходной. Каждый отдел желудочка имеет анатомические признаки, характерные для морфологически правого или левого желудочка [1, 2, 4, 9, 16, 17]. Из трех отделов желудочков наиболее постоянной является трабекулярная часть. Поэтому на основании анатомической характеристики трабекул в области верхушек производят разделение желудочков на морфологически правый и морфологически левый. Атриовентрикулярный клапан морфологически правого желудочка всегда расположен ближе к верхушке сердца в сравнении с атриовентрикулярным клапаном морфологически левого желудочка.

В реформации приточных отделов желудочков на основании характерных признаков трабекулярной части желудочков и расположения атриовентрикулярных клапанов определяют морфологию желудочков и их взаимное расположение. Трабекулярный отдел морфологически левого желудочка характеризуется многочисленными тонкими трабекулами с толстым плотным слоем миокарда и сглаженной поверхностью перегородки. Трабекулы разделены мелкими желобками, не вдающимися глубоко в миокард [1, 2, 4, 9, 14].

Для морфологически правого желудочка характерны следующие анатомические признаки трабекулярного отдела: небольшое количество грубых трабекул с тонким плотным слоем миокарда, при этом трабекулы разделены глубокими желобками, простирающимися вплоть до эпикарда; характерно наличие модераторного пучка [1, 2, 4, 9, 14] (рис. 3).

При транспозиции магистральных артерий топология желудочков относительно расположения сердца в грудной полости следующая: морфологически правый желудочек располагается справа, спереди и снизу относительно морфологически левого желудочка (рис. 4).

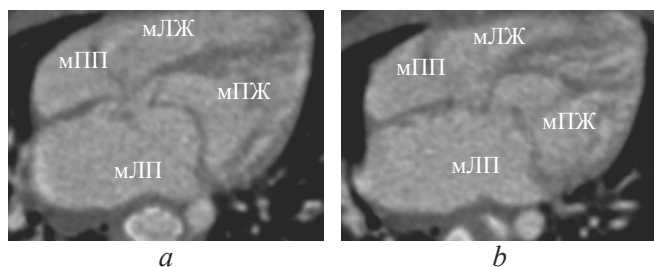


Рис. 5. Реформация приточных отделов желудочков при корригированной транспозиции магистральных артерий. мЛЖ – морфологически левый желудочек; мЛП – морфологически левое предсердие; мПЖ – морфологически правый желудочек; мПП – морфологически правое предсердие

Fig. 5. Supply ventricles division reformation in corrected great arteries transposition. мЛЖ – morphologically left ventricle; мЛП – morphologically left atrium; мПЖ – morphologically right ventricle; мПП – morphologically right atrium

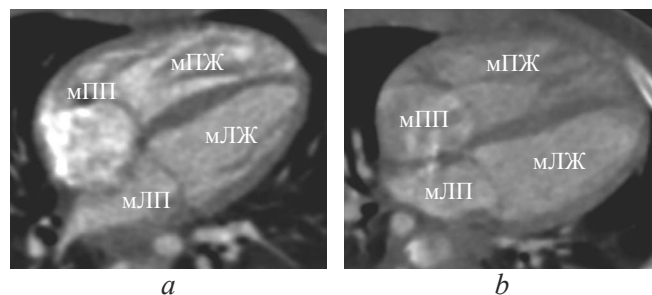


Рис. 3. Реформация приточных отделов желудочков. мЛЖ – морфологически левый желудочек; мЛП – морфологически левое предсердие; мПЖ – морфологически правый желудочек; мПП – морфологически правое предсердие

Fig. 3. Supply ventricles division reformation. мЛЖ – morphologically left ventricle; мЛП – morphologically left atrium; мПЖ – morphologically right ventricle; мПП – morphologically right atrium

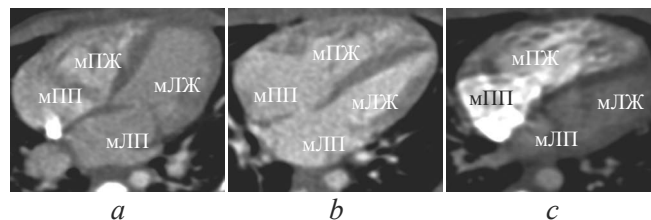


Рис. 4. Реформация приточных отделов желудочков при транспозиции магистральных артерий. мЛЖ – морфологически левый желудочек; мЛП – морфологически левое предсердие; мПЖ – морфологически правый желудочек; мПП – морфологически правое предсердие

Fig. 4. Supply ventricles division reformation in great arteries transposition. мЛЖ – morphologically left ventricle; мЛП – morphologically left atrium; мПЖ – morphologically right ventricle; мПП – morphologically right atrium

При корригированной транспозиции магистральных артерий морфологически правый желудочек располагается слева и сзади от морфологически левого желудочка (рис. 5, 6).

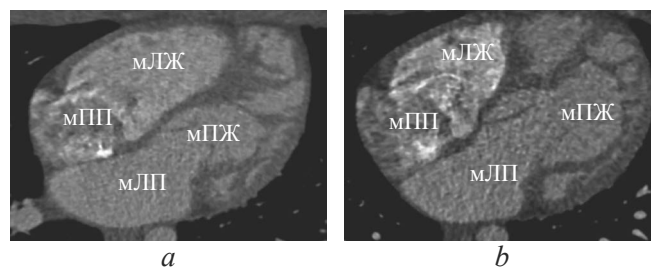


Рис. 6. Реформация приточных отделов желудочков при корригированной транспозиции магистральных артерий. мЛЖ – морфологически левый желудочек; мЛП – морфологически левое предсердие; мПЖ – морфологически правый желудочек; мПП – морфологически правое предсердие

Fig. 6. Supply ventricles division reformation in corrected great arteries transposition. мЛЖ – morphologically left ventricle; мЛП – morphologically left atrium; мПЖ – morphologically right ventricle; мПП – morphologically right atrium

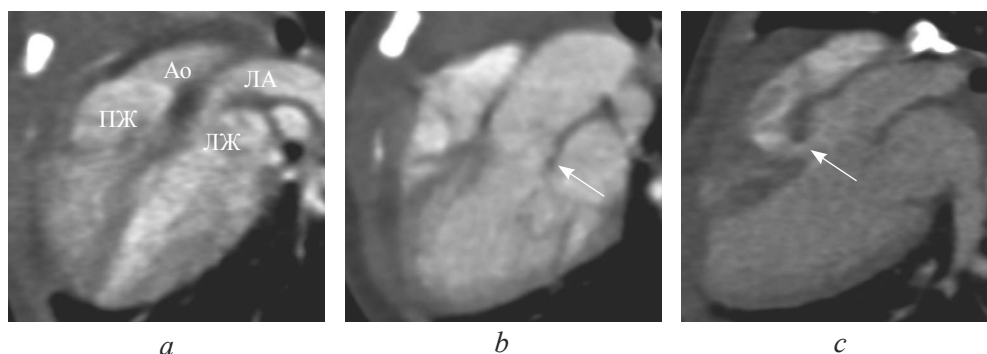


Рис. 7. В реформации по длинной оси левого желудочка при транспозиции магистральных сосудов: выходные тракты и магистральные артерии расположены параллельно (а); определяются митральное полулунное фиброзное продолжение (b, стрелка) и дефект межжелудочковой перегородки (с, стрелка). Ao — аорта; ЛА — легочная артерия; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек

Fig. 7. Long-axis of left ventricle reformation in great arteries transposition: outflow tracts and great arteries are parallel (a); semi-lunar fibrous prolongation (b, arrow) and interventricular sept defect (c, arrow) are determined. Ao — aorta; ЛА — pulmonary artery; ЛЖ — left ventricle; ПЖ — right ventricle

При обычном расположении морфологически правое предсердие находится справа от морфологически левого предсердия. При обратном расположении морфологически правое предсердие находится слева от морфологически левого предсердия. Положение предсердий почти всегда связано с положением внутренних органов, но не зависит от положения желудочков или магистральных артерий. При транспозиции (см. рис. 4) и корри-

гированной транспозиции (см. рис. 5, 6) взаимное расположение предсердий, как правило, обычное.

В реформации по длинной оси левого желудочка в норме можно оценить все отделы левого желудочка, митральное-полулунное фиброзное продолжение, взаимоотношение желудочков и магистральных артерий, наличие дефектов межжелудочковой перегородки.

При транспозиции в этой реформации, в отличие от нормы, выходные тракты и магистральные артерии расположены параллельно. При этом визуализируются два параллельно расположенных сосуда: аорта — спереди от легочной артерии, которая является продолжением правого желудочка; легочная артерия — кзади от аорты, которая является продолжением левого желудочка (рис. 7, а). Параллельный ход магистральных артерий четко визуализируется и в реформации приточных отделов желудочков.

Достоверно визуализировать митральное-полулунное фиброзное продолжение, представляющее собой фиброзный контакт легочного клапана с митральным клапаном, при транспозиции удалось в 10 случаях (рис. 7, b). Дефект межжелудочковой перегородки визуализировался во всех случаях (рис. 7, c). В реформации по длинной оси левого желудочка удалось определить стеноз выходного тракта левого желудочка (рис. 8).

При корригированной транспозиции в этой реформации выходные тракты и магистральные артерии расположены параллельно. При этом визуализируются параллельно расположенные желудочки с отходящими от них магистральными сосудами: аорта — спереди от легочной артерии, которая служит продолжением морфологически левого желудочка; легочная артерия — кзади от аорты,

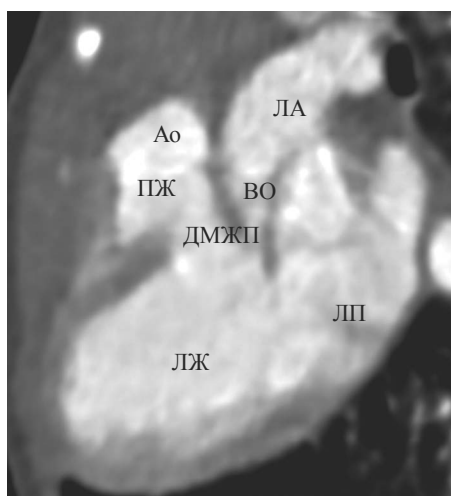


Рис. 8. В реформации по длинной оси левого желудочка при транспозиции магистральных сосудов определяется сужение выходного отдела левого желудочка. Ao — аорта; ЛА — легочная артерия; ВО — выходной отдел; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек

Fig. 8. Long-axis of left ventricle reformation in great arteries transposition: narrowing of the output portion of the left ventricle is determined. Ao — aorta; ЛА — pulmonary artery; ВО — the output portion; ЛЖ — left ventricle; ЛП — left atrium; ПЖ — right ventricle

которая служит продолжением морфологически правого желудочка.

В норме по короткой оси центральное положение занимает левый желудочек в виде округлой структуры с относительно толстыми стенками. Правый желудочек — серповидной формы, с тонкими стенками, прилежит сверху и справа к левому желудочку (рис. 9, *a*). При транспозиции магистральных артерий взаимное расположение желудочков в этой реформации сохраняется (рис. 9, *b*). При корригированной транспозиции магистральных артерий взаимное расположение желудочков изменяется: желудочки в виде структур овальной формы расположены рядом, «бок о бок»; справа определяется морфологически левый желудочек, слева — морфологически правый желудочек (рис. 9, *c*) [9, 10].

В норме по короткой оси на уровне магистральных артерий центральное положение занимает аорта в виде округлого образования. Кзади от аорты расположено морфологически левое предсердие.

Вокруг аорты, по окружности за левым предсердием, располагаются межпредсердная перегородка, морфологически правое предсердие, выходной тракт правого желудочка, клапан легочной артерии, легочная артерия (рис. 10, *a*).

В реформации по короткой оси на уровне магистральных артерий при транспозиции (рис. 10, *b*) и корригированной транспозиции (рис. 10, *c*) магистральных артерий не визуализируются выходной тракт морфологически правого желудочка, ствол легочной артерии. В этой реформации при транспозициях визуализируются правое и левое предсердия с хорошо определяемыми ушками, аорта и легочная артерия на уровне клапанов. Центральное положение занимает легочная артерия, а аорта располагается кпереди по отношению к легочной артерии.

В реформации по короткой оси на уровне магистральных артерий определяют варианты пространственного взаимоотношения аорты с легочной артерией: аорта расположена прямо перед легочной

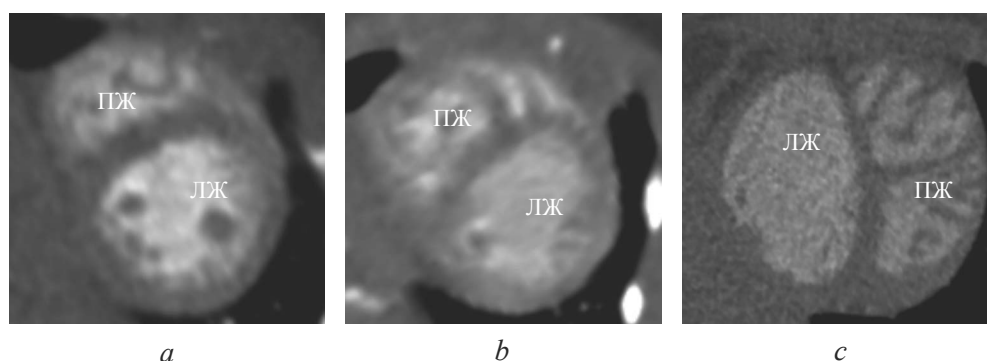


Рис. 9. Реформация по короткой оси левого желудочка: *a* — норма; *b* — транспозиция магистральных сосудов; *c* — корригированная транспозиция магистральных сосудов. ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек

Fig. 9. Short-axis of left ventricle reformation: *a* — normal; *b* — great arteries transposition; *c* — corrected great arteries transposition; ЛЖ — left ventricle; ПЖ — right ventricle

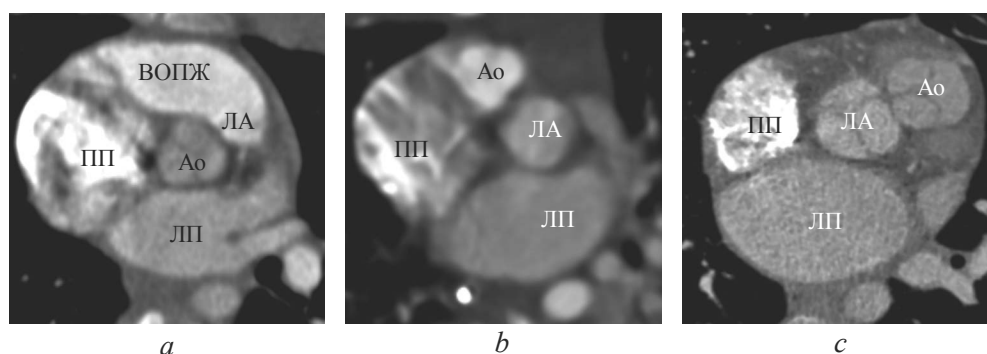


Рис. 10. Реформация по короткой оси на уровне магистральных артерий: *a* — норма; *b* — транспозиция магистральных сосудов; *c* — корригированная транспозиция магистральных сосудов. Ao — аорта; ВОПЖ — выходной отдел правого желудочка; ЛА — легочная артерия; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие

Fig. 10. Short-axis reformation at the level of great arteries: *a* — normal; *b* — great arteries transposition; *c* — corrected great arteries transposition. Ao — aorta; ВОПЖ — the output portion of the right ventricle; ЛА — pulmonary artery; ЛП — left atrium; ПП — right atrium

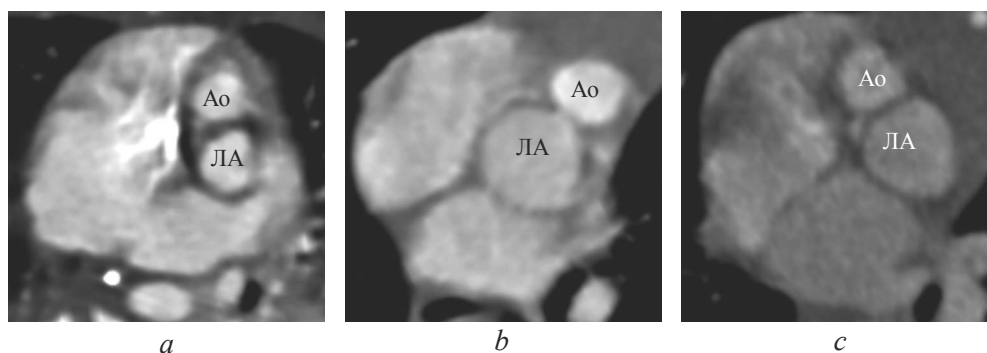


Рис. 11. Пространственное взаимоотношение аорты с легочной артерией в реформации по короткой оси на уровне магистральных артерий: *a* – напротив; *b* – спереди и слева; *c* – спереди и справа. Ao – аорта; ЛА – легочная артерия
Fig. 11. The spatial relationship of the aorta and pulmonary artery in short-axis reformation at the level of great arteries: *a* – opposite; *b* – at the front and at the left; *c* – at the front and at the right. Ao – aorta; ЛА – pulmonary artery

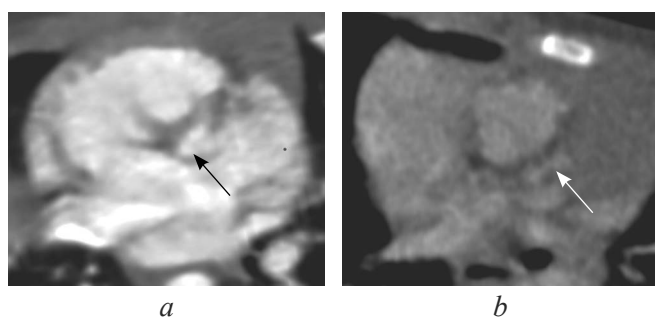


Рис. 12. Стеноз (*a*) и атрезия (*b*) легочной артерии при транспозиции магистральных артерий (стрелки)
Fig. 12. Pulmonary artery stenosis (*a*) and atresia (*b*) in transposition (arrows)

артерией (рис. 11, *a*); спереди и слева от легочной артерии (рис. 11, *b*); спереди и справа от легочной артерии (рис. 11, *c*). В этой реформации визуализировались значимый стеноз (рис. 12, *a*), атрезия легочной артерии (рис. 12, *b*).

Характерные анатомические признаки транспозиций достоверно определяются в следующих реформациях:

- по длинной оси приносящего тракта правого желудочка;
- левых камер сердца;
- приточных отделов желудочков;
- по короткой оси на уровне магистральных сосудов.

ВЫВОДЫ

Анализ последовательно построенных реконструкций, ориентированных на оси сердца, позволяет пошагово выявить характерные анатомические признаки транспозиции и корригированной транспозиции магистральных сосудов, сопутствующую внутрисердечную и внесердечную патологию, что дает возможность определить объем и сроки оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андерсон Р.Г., Спайсер Д.Е., Хлавачек Э.М., и др. Хирургическая анатомия сердца по Уилкоксу. – М.: Логосфера, 2015. [Anderson RH, Spicer DE, Hlavacek AM. Wilcox's Surgical Anatomy of the Heart. Moscow: Logosfera; 2015. (In Russ.)]
2. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. – М.: Медицина, 1980. [Bankl H. Congenital Malformations of the Heart and Great Vessels. Translated into Russian. Moscow: Meditsina; 1980. (In Russ.)]
3. Белоконов Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. – М.: Москва, 1990. [Belokon' NA, Podzolkov VP. Vrozhdenные пороки serdtsa. Moscow: Moskva; 1990. (In Russ.)]
4. Бокерия Л.А., Беришвили И.И. Хирургическая анатомия сердца. Т. 1. – М.: НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2009. [Bokeriya LA, Berishvili II. Khirurgicheskaya anatomiya serdtsa. Book 1. Moscow: NTSSKh im. Bakuleva; 2009. (In Russ.)]
5. Бокерия Л.А., Беришвили И.И. Хирургическая анатомия сердца. Т. 3. – М.: НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2009. [Bokeriya LA, Berishvili II. Khirurgicheskaya anatomiya serdtsa. Book 3. Moscow: NTSSKh im. Bakuleva; 2009. (In Russ.)]
6. Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2010. [Vorob'ev AS. Ambulatornaya ekhokardiographiya u detey: rukovodstvo dlya vrachey. Saint Petersburg: Spetslit; 2010. (In Russ.)]
7. Зиньковский М.Ф. Врожденные пороки сердца. – Киев: Книга-плюс, 2008. [Zin'kovskiy MF. Vrozhdenные пороки serdtsa. Kiev: Kniga-plus; 2008. (In Russ.)]
8. Митина И.Н., Бондарев Ю.И. Неинвазивная ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца. – М.: Видар-М, 2004. [Mitina IN, Bondarev YI. Neinvazivnaya ultrazvukovaya diagnostika vrozh-

- dennykh porokov serdtsa. Moscow: Vidar-M; 2004. (In Russ.)]
9. Мутафьян О.А. Пороки сердца у детей и подростков. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Mutafyan OA. Poroki serdtsa u detey i podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachev. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
 10. Новиков В.И., Новикова Т.Н. Методика эхокардиографии. – СПб., 2012. [Novikov VI, Novikova TN. Metodika ekhokardiographii. Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
 11. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. – М.: БИНОМ, 2009. [Sharykin AS. Vrozhdennye poroki serdtsa. Moscow: Binom; 2009. (In Russ.)]
 12. Files MD, Arya B. Preoperative Physiology, Imaging, and Management of Transposition of the Great Arteries. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;19(3):210-222. doi: 10.1177/1089253215581851.
 13. Frescura C, Thiene G. The Spectrum of Congenital Heart Disease with Transposition of the Great Arteries from the Cardiac Registry of the University of Padua. *Front Pediatr.* 2016;4:84. doi: 10.3389/fped.2016.00084.
 14. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
 15. Placci A, Lovato L, Bonvicini M. Congenitally corrected transposition of the great arteries in an 83-year-old asymptomatic patient: description and literature review. *BMJ Case Rep.* 2014;2014. doi: 10.1136/bcr-2014-204228.
 16. Schallert EK, Danton GH, Kardon R, Young DA. Describing congenital heart disease by using three-part segmental notation. *Radiographics.* 2013;33(2):E33-46. doi: 10.1148/rg.332125086.
 17. Squarcia U, Macchi C. Transposition of the great arteries. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(5):518-522. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834aa551.
 18. Thadani SR, Foster E. Echocardiographic evaluation in transposition of the great arteries in the adult. *Echocardiography.* 2015;32 Suppl 2: S157-165. doi: 10.1111/echo.12151.
 19. Uemura H, Ho SY, Devine WA, et al. Atrial appendages and venoatrial connections in hearts from patients with visceral heterotaxy. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):561-9. doi: 10.1016/0003-4975(95)00538-v.
 20. Xie LJ, Jiang L, Yang ZG, et al. Assessment of transposition of the great arteries associated with multiple malformations using dual-source computed tomography. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187578. doi: 10.1371/journal.pone.0187578.

◆ Информация об авторах

Гульназ Камальдиновна Садыкова — аспирант, кафедра современных методов диагностики и радиолучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kokonya1980@mail.ru.

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

Георгий Отариевич Багатурия — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: geobag@mail.ru.

Виктор Владимирович Ипатов — канд. мед. наук, доцент кафедры рентгенологии и радиологии. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: mogidin@mail.ru.

Владимир Викторович Рязанов — д-р мед. наук, профессор, кафедра современных методов диагностики и радиолучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: 79219501454@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Gulnaz K. Sadykova — Postgraduate Student, Department of Modern Diagnostics and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kokonya1980@mail.ru.

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

Georgiy O. Bagaturia — MD, Dr Med Sci, Professor, Chief of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: geobag@mail.ru.

Victor V. Ipatov — MD, Cand Sci Med, Docent of Department of Rentgenology and Radiology. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mogidin@mail.ru.

Vladimir V. Ryazanov — MD, Dr Med Sci, Professor, Department of Modern Diagnostics and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 79219501454@yandex.ru.

ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В ПЕРВЫЕ ТРИ МЕСЯЦА ЖИЗНИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

© Е.А. Близнцова², Л.К. Антонова¹, А.Н. Малинин²

¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь;

² ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной», Тверь

Для цитирования: Близнцова Е.А., Антонова Л.К., Малинин А.Н. Вегетативная регуляция в первые три месяца жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 36–43. doi: 10.17816/PED9436-43

Поступила в редакцию: 08.06.2018

Принята к печати: 07.08.2018

Цель. Изучить динамику вегетативного статуса у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) в первые три месяца жизни. **Материалы и методы.** Обследованы 34 недоношенных ребенка с ЗВУР – 1-я группа (гестационный возраст (ГВ) – $33,3 \pm 1,4$ неделя, масса тела – $1557,8 \pm 63,8$ г, длина – $41,2 \pm 1,7$ см) – в возрасте 5 дней и трех месяцев жизни; 51 недоношенный ребенок без ЗВУР – 2-я группа (ГВ – $33,2 \pm 1,02$ недели, масса тела $2062,0 \pm 63,9$ г, длина – $44,0 \pm 1,4$ см); 31 здоровый доношенный ребенок – группа контроля (ГВ – $38,8 \pm 1,5$ недели, масса тела – $3355,4 \pm 147,6$ г, длина – $52,7 \pm 2,3$ см). В работе использовали вегетотестер «Полиспектр-8Е/88» (2000 Гц, 12 бит) фирмы «Нейрософт» (Россия). Определяли показатели кардиоинтервалограммы (КИГ) и спектрограммы в фоновой и ортостатической пробах (тилт-тест). **Результаты.** Среди показателей КИГ отмечалось снижение моды (Мо, с) в двух группах недоношенных детей в 5 дней ($p < 0,05$) и повышение стресс-индекса к трехмесячному возрасту в 1-й группе ($p < 0,05$). У детей всех групп к трем месяцам выявлено преобладание в структуре волнового спектра VLF-компонента (очень низких частот); у детей 1-й группы отмечено более низкое значение этого показателя, а также повышение доли высокочастотного компонента (HF, %) ($p < 0,05$). Ваготонический исходный вегетативный тонус (ИВТ) определяли только в 1-й группе, при этом снижалась частота симпатикотонического и гиперсимпатикотонического ИВТ ($p < 0,05$). Асимпатикотоническая вегетативная реактивность (АСТ ВР) у недоношенных детей с ЗВУР нарастала от 38,1 до 72,7 % к трем месяцам ($p < 0,05$). **Заключение.** Исследование продемонстрировало недостаточное влияние со стороны центрального контура вегетативной регуляции, более напряженный характер адаптации и высокую истощаемость функционального резерва у недоношенных детей с ЗВУР к трем месяцам жизни.

Ключевые слова: недоношенные дети; задержка внутриутробного развития; вегетативная регуляция.

VEGETATIVE REGULATION IN THE FIRST THREE MONTHS OF LIFE IN PREMATURE INFANTS BORN WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

© Е.А. Bliznetsova², L.K. Antonova¹, A.N. Malinin²

¹ Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russia;

² Tver Regional Perinatal Center of E.M. Bakunina, Tver, Russia

For citation: Bliznetsova EA, Antonova LK, Malinin AN. Vegetative regulation in the first three months of life in premature infants born with intrauterine growth retardation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):36-43. doi: 10.17816/PED9436-43

Received: 08.06.2018

Accepted: 07.08.2018

Goal. To study the dynamics of vegetative states in preterm infants with intrauterine growth retardation (IUGR) during the first three months of life. **Materials and methods.** Examined 34 preterm infants with IUGR – 1st group (GA – $33,3 \pm 1,4$ weeks, body weight – $1557,8 \pm 63,8$ g, length – $41,2 \pm 1,7$ cm) at the age of 5 days and 3 months of life; 51 premature infants without IUGR (GA – $33,2 \pm 1,02$ weeks, body weight $2062,0 \pm 63,9$ grams, length – $44,0 \pm 1,4$ cm) – 2nd group; a control group included 31 healthy full-term infants (GA – $38,8 \pm 1,5$ weeks, body weight – $3355,4 \pm 147,6$ grams, length – $52,7 \pm 2,3$ cm). The vegetative tester “Polispekt-8E/88” (2000 Hz, 12 bit), from the Russian firm “Neurosoft”, was used. Indicators of the cardiointervalogram (CIG) and spectrogram were determined in the baseline sample and in the orthostatic test (tilt-test). **Results.** Among the indicators of CIG there was a noticeable decrease of mode (Mo, s) in 2 groups of preterm infants at 5 days of life ($p < 0,05$) and an increase in stress-index by 3 months of age in 1 group ($p < 0,05$). The study revealed the predominance in the structure of the wave spectrum of

the VLF-component in all groups of children to 3 months; children 1 group had a lower value of this indicator, but they also had a higher proportion of high frequency component (HF, %) ($p < 0,05$). Vagotonic initial vegetative tonus (IVT) was defined only in 1 group, while the frequency of sympathicotonic and hypersympathicotonic IVT decreased ($p < 0,05$). Asympathicotonia vegetative reactivity (AST VR) in premature infants with IUGR was increased from 38, to 72,7% to 3 months ($p < 0,05$). **Conclusion.** The study revealed the lack of influence of the Central contour vegetative regulation, more intense adaptation and high exhaustion of the functional reserve in preterm infants with IUGR to 3 months of life.

Keywords: premature infants; intrauterine growth retardation; vegetative regulation.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных патологических состояний у недоношенных детей является задержка внутриутробного развития (ЗВУР). ЗВУР можно определить как отставание весо-ростовых показателей недоношенного ребенка для данного гестационного возраста (ГВ), в результате которого показатели находятся ниже 10-го перцентиля шкалы T.R. Fenton с учетом пола ребенка, утвержденной ВОЗ в 2013 г. [10]. Процессы постнатальной адаптации этих детей имеют свои особенности [5] и связаны с высокой степенью напряжения регуляторных систем [8]. Объективную оценку функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у детей можно получить при исследовании вариабельности сердечного ритма (ВСР), основанном на концепции о сердечно-сосудистой системе как индикаторе адаптационных реакций целостного организма. С учетом неоднородности детской популяции, различных сроков созревания организма ребенка исследование ВСР дает ключ к познанию индивидуальных особенностей детского организма, его адаптивных ресурсов [3]. Кроме того, исследование ВСР — это неинвазивный метод, что позволяет использовать его в педиатрии, особенно у детей в периоде новорожденности [1, 4].

Характеризуя ВСР у детей первого года жизни, А.Н. Налобина и Е.С. Стоцкая (2011) говорят о преобладании симпатических влияний на сердечный ритм, напряжении механизмов адаптации даже у здоровых новорожденных, высокой активности центральных механизмов регуляции сердечного ритма [7]. Замедление созревания парасимпатической системы у младенцев, рожденных на 32–37-й неделе гестации, отмечается по значительно уменьшенной вариабельности сердечного ритма во время сна [11]. У детей с внутриутробной гипотрофией по сравнению с детьми с нормальными весо-ростовыми показателями зарегистрированы более высокие модуляции парасимпатической нервной системы [6]. Вегетативная регуляция у недоношенных детей с ЗВУР в первые месяцы жизни остается недостаточно изученной. Особенности вегетативной регуляции у недоношенных детей

с ЗВУР в неонатальном периоде были показаны в нашей предыдущей публикации [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики вегетативного статуса у недоношенных детей с ЗВУР в первые три месяца жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное контролируемое исследование 34 недоношенных детей с ЗВУР с ГВ 32–36 недель, составивших первую, основную группу (ГВ — $33,3 \pm 1,4$ недели, масса тела — $1557,8 \pm 63,8$ г, длина — $41,2 \pm 1,7$ см), в возрасте 5 дней жизни. Группа сравнения (2-я группа) — 51 недоношенный ребенок без ЗВУР (ГВ — $33,2 \pm 1,02$ недели, масса тела — $2062,0 \pm 63,9$ г, длина — $44,0 \pm 1,4$ см). Получены достоверные различия по величине массы тела в группах недоношенных детей ($p < 0,05$). Группа контроля (3-я группа) состояла из 31 здорового доношенного ребенка (ГВ — $38,8 \pm 1,5$ недели, масса тела — $3355,4 \pm 147,6$ г, длина — $52,7 \pm 2,3$ см). Мальчики и девочки в группах представлены примерно поровну. Исследование проведено в динамике в возрасте трех месяцев жизни.

В работе использовали вегетотестер «Полиспектр-8Е/88» (2000 Гц, 12 бит) фирмы «Нейрософт» (Россия). Мониторинг 50 мм/с, амплитуда 10 мм/мВ, на коротких участках составлял 5 минут с антиреморной фильтрацией низкой частоты 35 Гц, стандартной высокой частоты 50 Гц и режекторной фильтрацией 0,05 Гц. Экстрасистолы из анализа исключались.

Для оценки состояния вегетативной регуляции определяли показатели кардиоинтервалограммы (КИГ) и спектрограммы, по данным стресс-индекса оценивали исходный вегетативный тонус (ИВТ). Уровень напряжения регуляторных систем исследовали по данным спектрального анализа ВСР с определением суммарной мощности спектра (ТР, мс^2) и его частотных компонентов в диапазоне высоких (HF, мс^2), низких (LF, мс^2) и очень низких (VLF, мс^2) частот. Оценка структуры спектра ВСР включала анализ распределения составляющих суммарную мощность спектра, выраженных в относительных значениях (VLF % : LF % : HF %) [9].

С учетом возрастных особенностей для определения функционального резерва адаптации детей проводили пассивную ортостатическую пробу (тилт-тест) с моделированием полувертикального положения с фиксированным подъемом головной части пластиковой кровати. Нами использован подъем на 30 градусов [2]. При переходе из клиноположения в ортоположение (тилт-тест) определяли вегетативную реактивность (ВР). С этой целью вычисляли отношение индекса напряжения ($ИН_2$) в ортоположении к $ИН_1$ в покое с выделением нормального (НТ), гиперсимпатикотонического (ГСТ) и асимпатикотонического (АСТ) типов вегетативной реактивности.

Проверка выборки на вид распределения показателей выявила отсутствие у большей их части нормального распределения, что стало основанием для применения непараметрических статистических критериев Манна–Уитни, Вилкоксона и Хи-квадрата. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли при помощи пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003 и BIOSTAT.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки вегетативной регуляции у детей проведено изучение показателей кардиоинтервалограммы и спектрограммы (табл. 1).

Таблица 1 (Table 1)

Показатели кардиоинтервалограммы и спектрограммы фоновой пробы детей трех групп в первые три месяца жизни ($M \pm m$)

Indicators of cardiointervalogram and spectrogram of baseline sample of children of 3 groups in the first three months of life ($M \pm m$)

Показатель / Indicator	5 дней / 5 days			3 мес. / 3 months		
	1-я группа / 1 st group <i>n</i> = 34	2-я группа / 2 nd group <i>n</i> = 51	3-я группа / 3 rd group <i>n</i> = 31	1-я группа / 1 st group <i>n</i> = 11	2-я группа / 2 nd group <i>n</i> = 9	3-я группа / 3 rd group <i>n</i> = 25
Показатель моды / Mode index Mo, с	0,40 ± 0,01 ^{###}	0,40 ± 0,01 ^{###}	0,44 ± 0,01	0,41 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,41 ± 0,01
Амплитуда моды / Mode amplitude АМо, %	59,9 ± 3,4	59,2 ± 2,2 ^{###}	53,7 ± 2,9	67,7 ± 3,5	61,7 ± 2,2	63,2 ± 3,0
Вариационный размах / Range ΔX, с	0,20 ± 0,02 ^{##}	0,30 ± 0,03 ^{###}	0,18 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,25 ± 0,06	0,16 ± 0,01
Стресс-индекс / Stress-index SI, усл. ед. (conventional units)	531,2 ± 80,9	384,0 ± 50,6	464,0 ± 88,4	674,0 ± 94,6 ^{##}	415,0 ± 76,5	570,0 ± 68,4
Общая мощность спектра / The total power of spectrum TP, мс ² (ms ²)	3082,0 ± 466,0	2567,0 ± 297,0	2728,0 ± 343,0	1320,0 ± 210,0	1614,0 ± 235,0	1598,0 ± 280,0
Показатель высоких частот / High frequencies indicator HF, мс ² (ms ²)	188,0 ± 39,2	224,0 ± 33,5	166,0 ± 27,2	113,0 ± 21,3	148,0 ± 55,0	149,0 ± 24,4
Показатель низких частот / Low frequencies indicator LF, мс ² (ms ²)	570,0 ± 71,0	522,0 ± 71,8	667,0 ± 96,0	441,0 ± 54,0	500,0 ± 63,0	550,0 ± 101,0
Показатель очень низких частот / Very low frequencies indicator VLF, мс ² (ms ²)	2324,0 ± 402,0	1812,0 ± 243,0	1896,0 ± 254,0	766,0 ± 164,0	944,0 ± 192,0	898,0 ± 169,0
Показатель очень низких частот / Very low frequencies indicator VLF, %	27,1 ± 4,5 ^{##, ###}	10,1 ± 1,2 ^{###}	6,3 ± 0,7	39,0 ± 6,6 ^{###}	54,9 ± 5,0	53,7 ± 2,8
Показатель низких частот / Low frequencies indicator LF, %	26,7 ± 2,6	24,5 ± 1,9	25,2 ± 1,9	29,5 ± 2,4	33,5 ± 3,0	35,4 ± 2,0
Показатель высоких частот / High frequencies indicator HF, %	46,2 ± 6,0 ^{##, ###}	65,3 ± 2,6	68,5 ± 2,5	31,4 ± 6,0 ^{##, ###}	10,7 ± 4,1	10,9 ± 1,0

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) с данными детей того же возраста: ^{##} группы сравнения; ^{###} группы контроля.

Note. Statistical significance of differences ($p < 0.05$) with data from children of the same age: ^{##} comparison groups; ^{###} monitoring groups

При анализе табл. 1 выявлено, что у недоношенных детей только в возрасте 5 дней жизни значение показателя моды (M_o , с) не различалось и в обеих группах было значимо ниже по сравнению с 3-й группой (на 9,9 %, все $p < 0,05$). Показатель симпатической активности — амплитуда моды (AM_o , %) — у детей 2-й группы отличался от контроля более высоким значением AM_o (на 10,2 %, $p < 0,05$). Показатель вариационного размаха (ΔX , с) у детей 1-й группы был значительно ниже, чем во 2-й группе, — на 33,3 % ($p < 0,05$), а во 2-й группе на 66,7 % выше, чем в 3-й группе ($p < 0,05$). Достоверные различия по показателю стресс-индекса выявлены у детей 1-й группы только в трехмесячном возрасте по сравнению с данными 2-й группы ($p < 0,05$).

Анализ данных спектрографии фоновой пробы детей 5 дней жизни не выявил существенных различий по показателям спектра ВСР, выраженным в абсолютных значениях, а в относительных значениях у детей 1-й группы было обнаружено значимое увеличение доли VLF и снижение HF ($p < 0,05$). К возрасту трех месяцев в структуре спектра ВСР во всех группах доминировала отно-

сительная доля мощности волн в диапазоне VLF, сопряженная с надсегментарными эрготропными влияниями на сердечный ритм: от 39,0 до 54,9 % (при 6–15 % нормативных значениях [9]). Однако сравнение данных выявило некоторые отличия в направленности структуры спектра у детей 1-й группы: в возрасте 5 дней и трех месяцев соотношение составляющих суммарную мощность спектра выражалось неравенством $VLF > LF < HF$, а во 2-й и 3-й группах к трем месяцам выражение имело другой вид: $VLF > LF > HF$. При этом относительная доля VLF-компонента (%) у детей 1-й группы была существенно меньше ($p < 0,05$), а доля HF-компонента (%) значительно больше ($p < 0,05$), чем в двух других группах.

Уровень стресс-индекса, как известно, определяет ИВТ. Результаты исследования частоты различных типов ИВТ в группах детей 5 дней и трех месяцев жизни приведены в табл. 2, 3.

Как видно из табл. 2, в 1-й группе данных за значительное преобладание какого-либо из четырех представленных типов ИВТ не получено, при этом доля детей с СТ ИВТ оказалась существенно ниже, чем во 2-й группе (на 10,4 %, $p < 0,05$).

Таблица 2 (Table 2)

Исходный вегетативный тонус у детей трех групп в возрасте 5 дней (n и %)

Initial vegetative tone in children of 3 groups at the age of 5 days (n and %)

ИВТ / IVT	1-я группа / 1 st group $n = 34$		2-я группа / 2 nd group $n = 51$		3-я группа / 3 rd group $n = 31$		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
ЭТ / AIVT	13	38,2	2	3,9***, ****	0	0	3,600 (1 с. с.)	0,058
ВТ / VIVT	9	26,5	0	0	0	0	—	
СТ / SIVT	6	17,6 ##	15	29,4****, ###	4	12,9 ****	10,522 (2 с. с.)	0,005
ГСТ / HIVT	6	17,6##, ###	34	66,7	27	87,1	22,738 (2 с. с.)	0,00
Всего / In total	34	100	51	100	31	100	—	
χ^2	2,048 (3 с. с.)	30,471 (2 с. с.)	17,065 (1с. с.)					
p	0,563	0,000	0,000					

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в пределах группы: *** с долей СТ; **** с долей ГСТ. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в пределах данного типа ИВТ с данными: ## группы сравнения; ### группы контроля. ИВТ — исходный вегетативный тонус; ЭТ — эйтонический ИВТ; ВТ — ваготонический ИВТ; СТ — симпатикотонический ИВТ; ГСТ — гиперсимпатикотонический ИВТ.

Note. Statistical significance of differences ($p < 0.05$) within the group: *** with a share of SIVT; **** with a share of HIVT.

Statistical significance of differences ($p < 0.05$) within this type of IVT with data: ## comparison groups; ### control groups.

IVT – Initial vegetative tone; AIVT – atonicescie IVT; VIVT – vagotonic IVT; SIVT – sympathicotonic IVT; HIVT – hyper-sympathicotonic IVT

Таблица 3 (Table 3)

Исходный вегетативный тонус у детей трех групп в возрасте 3 месяцев (n и %)Initial vegetative tone in children of 3 groups at the age of 3 months (n and %)

ИВТ / IVT	1-я группа / 1 st group <i>n</i> = 11		2-я группа / 2 nd group <i>n</i> = 9		3-я группа / 3 rd group <i>n</i> = 25		χ^2	<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
ЭТ / AIVT	0	0	0	0	0	0	—	
ВТ / VIVT	4	36,4	0	0	0	0	—	
СТ / SIVT	3	27,2	1	11,1****	1	4,0****	1,600 (2 c. c.)	0,449
ГСТ / HIVT	4	36,4###	8	88,9###	24	96,0	18,667 (2 c. c.)	0,000
Всего / In total	11	100	8	100	25	100	—	
χ^2	0,182 (2 ст. св.)	5,44 (1 ст. св.)	21,160 (1c. c.)					
<i>p</i>	0,913	0,020	0,000					

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в пределах группы: **** с долей ГСТ. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в пределах данного типа ИВТ с данными: ### группы сравнения; ### группы контроля. ИВТ — исходный вегетативный тонус; ЭТ — эйтонический ИВТ; ВТ — ваготонический ИВТ; СТ — симпатикотонический ИВТ; ГСТ — гиперсимпатикотонический ИВТ.

Note. Statistical significance of differences ($p < 0.05$) within the group: **** with a share of HIVT. Statistical significance of differences ($p < 0.05$) within this type of IVT with data: ### comparison groups; ### control groups. IVT – Initial vegetative tone; AIVT – atoniciescic IVT; VIVT – vagotonic IVT; SIVT – sympathicotonic IVT; HIVT – hypersympathicotonic IVT

$p < 0,05$), а доля ГСТ ИВТ — меньше, чем во 2-й и 3-й группах (соответственно на 47,6 и 68,1 %, все $p < 0,05$). Группы сравнения и контроля, в свою очередь, характеризовались существенным доминированием ГСТ ИВТ в сравнении с долей СТ (выше соответственно на 64,2 и 74,2 %, $p < 0,05$). У детей 1-й группы по сравнению с данными 3-й группы была отмечена высокая доля СТ (на 16,5 %, $p < 0,05$).

У детей 1-й группы (табл. 3) встречались все, кроме ЭТ, типы ИВТ без приоритета какого-либо из них. При этом доля детей с ГСТ ИВТ была существенно ниже таковой в группе контроля (на 59,6 %, $p < 0,05$). Во 2-й и 3-й группах встречались лишь СТ и ГСТ типы ИВТ при существенном ($p < 0,05$) преобладании ГСТ (на 77,8 и 92,0 % соответственно). Во 2-й группе доля ГСТ ИВТ была ниже, чем у детей 3-й группы, на 7,1 % ($p < 0,05$). ВТ ИВТ определялся только у детей основной группы, доля его увеличилась за период наблюдения от 26,5 до 36,4 % при отсутствии его в двух других группах.

Ортостатическая проба (тилт-тест) позволила оценить ВР у детей трех групп в возрасте 5 дней и трех месяцев жизни, что представлено на рис. 1, 2.

Как оказалось (см. рис. 1), у детей 1-й группы в возрасте 5 дней жизни почти у каждого второго (42,9 %) регистрировалась ГСТ ВР, что на 19,4 % больше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). В то же время в трехмесячном возрасте (рис. 2) таких детей было всего 18,2 %, что в 2,3 раза меньше, чем при первичном исследовании ($p < 0,05$).

Представляется важным факт большого числа недоношенных детей с АСТ ВР в возрастной группе 5 дней: у 47,1 % недоношенных без ЗВУР и более трети (38,1 %) с ЗВУР. И особенно значимо увеличение частоты АСТ ВР у недоношенных с ЗВУР в возрасте трех месяцев жизни — почти $\frac{3}{4}$ обследованных (72,7 %), что в 6,5 и 18,2 раза больше, чем в группах сравнения и контроля ($p < 0,05$). Что касается детей 2-й группы, то частота АСТ ВР значительно снижается к трем месяцам жизни и, так же как в 3-й группе, преобладает ГСТ ВР.

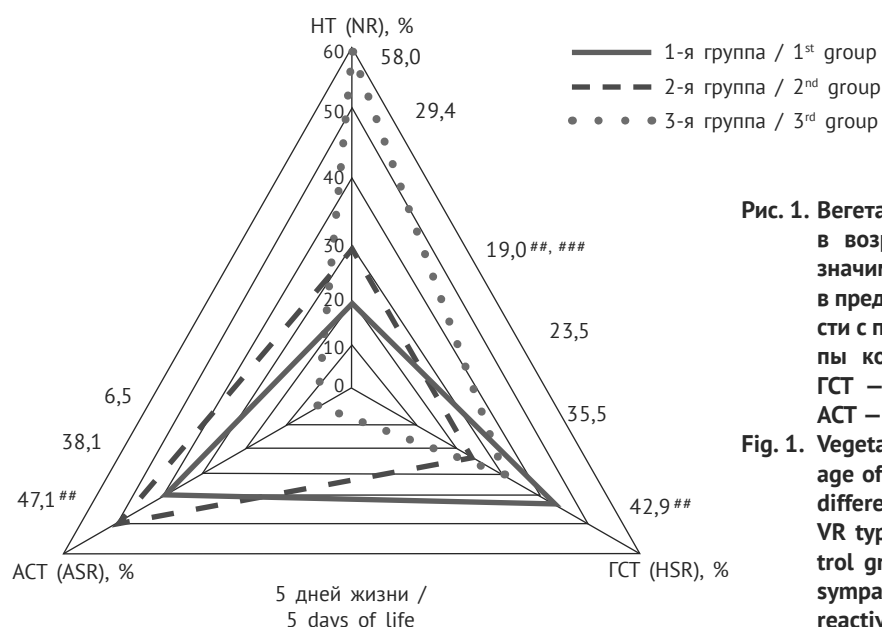


Рис. 1. Вегетативная реактивность у детей трех групп в возрасте 5 дней жизни (%). Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) основной группы в пределах данного типа вегетативной реактивности с показателями: ## группы сравнения; ### группы контроля. HT – нормальная реактивность, ГСТ – гиперсимпатикотоническая реактивность, АСТ – асимпатикотоническая реактивность

Fig. 1. Vegetative reactivity in children of 3 groups at the age of 5 days of life (%). Statistical significance of differences ($p < 0.05$) of the main group within this VR type with data: ## comparison groups; ### control groups. NR – normal reactivity, HSR – hyper-sympathicotonic reaction, ASR – asympathicotonic reactivity

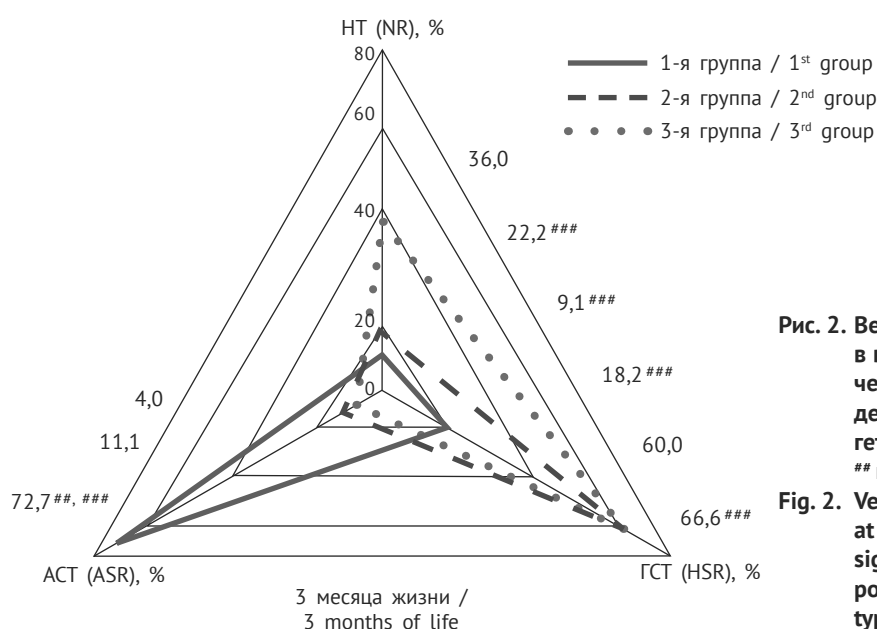


Рис. 2. Вегетативная реактивность у детей трех групп в возрасте трех месяцев жизни (%). Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) доли детей основной группы с данным типом вегетативной реактивности с показателями: ## группы сравнения; ### группы контроля

Fig. 2. Vegetative reactivity in children of 3 groups at the age of 3 months of life (%). Statistical significance of differences ($p < 0.05$) in the proportion of children in the main group with this type of VR data: ## comparison groups; ### control groups

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты согласуются с существующим представлением о значимости центральной регуляции в процессе адаптации на ранних этапах развития детей, что подтверждается преобладанием ГСТ ИВТ у здоровых доношенных и недоношенных детей без ЗВУР. Различия в активности симпато-парасимпатических влияний на ритм сердца у недоношенных детей с ЗВУР могут указывать на недостаточное влияние со стороны центрального контура вегетативной регуляции, что

можно объяснить разной степенью морфофункциональной и метаболической зрелости, в том числе регуляторных структур. Это приводит к снижению связи между центральным и автономным контурами вегетативной регуляции, активации вагусного тонуса и в конечном счете к переходу (нарастание ВТ ИВТ) на другой, более вариабельный, мобильный уровень вегетативной регуляции — автономный, соответствующий высоким постнатальным требованиям и состоянию функциональных систем, детерминированных ЗВУР. Более медленное

созревание ВНС у недоношенных детей с ЗВУР, очевидно, должно определять более напряженный характер адаптации, ее более высокую «цену». При этом особенно значимо увеличение частоты АСТ ВР у недоношенных с ЗВУР, свидетельствующее об истощаемости функционального резерва адаптации в возрасте трех месяцев жизни.

ВЫВОДЫ

1. Особенностью вегетативной регуляции недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 32–36 недель являются состояние гипoadaptации, напряженность адаптационных механизмов и истощаемость их функционального резерва, низкие значения частотных характеристик variability сердечного ритма в диапазоне очень низких частот и повышение доли волн высокой частоты.
2. Для недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 32–36 недель характерны более низкие симпатопарасимпатические влияния на сердечный ритм в период с 5 дней до трех месяцев жизни, наличие ваготонического ИВТ с увеличением доли от 26,5 до 36,4 %, что свидетельствует о недостаточном влиянии со стороны центрального контура вегетативной регуляции. Исходный вегетативный тонус недоношенных детей без ЗВУР (88,9 %) и здоровых доношенных (96,0 %) представлен в основном гиперсимпатикотоническим ИВТ к трехмесячному возрасту.
3. Недоношенные дети с ЗВУР, родившиеся с ГВ 32–36 недель, имеют существенный прирост асимпатикотонической вегетативной реактивности от 38,1 % в возрасте 5 дней жизни до 72,7 % к трехмесячному возрасту к данным недоношенных детей без ЗВУР (11,1 %) и здоровых доношенных детей (4,0 %), у которых существенно преобладала гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Л.К., Кушнир С.М., Стручкова И.В., Близнцова Е.А. Вариабельность сердечного ритма новорожденных с различным уровнем здоровья / Тезисы докладов V Всероссийского симпозиума «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение»; Ижевск, 26–28 октября 2011. – Ижевск, 2011. – С. 19–21. [Antonova LK, Kushnir SM, Struchkova IV, Bliznetsova EA. Variabel'nost' serdechnogo ritma novorozhdennykh s razlichnym urovnem zdorov'ya. In: Proceedings of the 5th All-Russian Symposium "Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i prakticheskoe primeneniye"; Izhevsk, 26-28 Oct 2011. Izhevsk; 2011. P. 19-21. (In Russ.)]
2. Антонова Л.К., Кушнир С.М., Кулакова Н.И., и др. Тилт-тест в определении вегетативной реактивности у детей раннего возраста // Вестник аритмологии. – 2010. – № S1. – С. 131. [Antonova LK, Kushnir SM, Kulakova NI, et al. Tilt-test v opredelenii vegetativnoy reaktivnosti u detey rannego vozrasta. *Journal of arrhythmology*. 2010;(S1):131. (In Russ.)]
3. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в донозологическую диагностику. – М.: Слово, 2008. [Baevskiy RM, Berseneva AP. Vvedeniye v donozologicheskuyu diagnostiku. Moscow: Slovo; 2008. (In Russ.)]
4. Близнцова Е.А., Антонова Л.К., Кушнир С.М. Функциональное состояние вегетативной нервной системы недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития в неонатальном периоде // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16. – № 5. – С. 1437–1441. [Bliznetsova EA, Antonova LK, Kushnir SM. Vegetative nervous system functional state at premature infants with delay of prenatal development during neonatal period. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2014;16(5):1437-1441. (In Russ.)]
5. Джангарян А.Д. Адаптационный период у новорожденных с внутриутробной гипотрофией / XIV Конгресс педиатров России; Февраль 15–18, 2010; Москва. – М., 2010. [Dzhangaryan AD. Adaptatsionnyy period u novorozhdennykh s vnutritrobnoy gipotrofiyey. In: Proceedings of the 14th Congress of pediatricians of Russia; 2010 Feb 15-18; Moscow. Moscow; 2010. (In Russ.)]
6. Куприянова О.О., Домарева Т.А. Вариабельность сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 35–38. [Kupriyanova OO, Domareva TA. Variabel'nost' serdechnogo ritma u novorozhdennykh detey s perinatal'nyim porazheniem tsentral'noy nervnoy sistemy. *Journal of arrhythmology*. 2001;(24):35-38. (In Russ.)]
7. Налобина А.Н., Стоцкая Е.С. Вариабельность сердечного ритма в оценке вегетативного гомеостаза детей первого года жизни / Тезисы докладов V Всероссийского симпозиума «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение»; Ижевск, 26–28 октября 2011. – Ижевск, 2011. – С. 118–126. [Nalobina AN, Stotskaya ES. Variabel'nost' serdechnogo ritma v otsenke vegetativnogo gomeostaza detey pervogo goda zhizni. In: Proceedings of the 5th All-Russian Symposium "Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i prakticheskoe primeneniye"; Izhevsk, 26-28 Oct 2011. Izhevsk; 2011. P. 118-126. (In Russ.)]
8. Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Галеев А.Р. Вариабельность сердечного ритма в оценке адаптационных процессов у новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спранского. – 2003. – Т. 82. – № 1. – С. 23–27. [Tsoy EG,

- Igisheva LN, Galeev AR. Variabel'nost' serdechnogo ritma v otsenke adaptatsionnykh protsessov u novorozhden-nykh. *Pediatr. 2003*;82(1):23-27. (In Russ.)]
9. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. – Ижевск: Удмуртский университет, 2009. [Shlyk NI. Serdechnyy ritm i tip regulyatsii u detey, podrostkov i sportsmenov. Izhevsk: Udmurtskiy universitet; 2009. (In Russ.)]
10. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59.
11. Hunt CE. Ontogeny of autonomic regulation in late pre-term infants born at 34-37 weeks postmenstrual age. *Semin Perinatol.* 2006;30(2):73-76. doi: 10.1053/j.semp.2006.02.005.

◆ Информация об авторах

Елена Александровна Блинецова — заведующая, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. ГБУЗ ТО «Областной перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной», Тверь. E-mail: bliznetsova.elena@mail.ru.

Людмила Кузьминична Антонова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра педиатрии и неонатологии факультета дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь. E-mail: antonova.lk@yandex.ru.

Александр Николаевич Малинин — канд. мед. наук, врач-реаниматолог, отделение интенсивной терапии и реанимации. ГБУЗ ТО «Областной перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной», Тверь. E-mail: sahsa0482@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elena A. Bliznetsova – Head, Department of Pathology of Newborns and Premature Infants. Tver Regional Perinatal Center of E.M. Bakunina, Tver, Russia. E-mail: bliznetsova.elena@mail.ru.

Liudmila K. Antonova – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics and Neonatology in the Faculty of Postgraduate Education. Tver State Medical University, Tver, Russia. E-mail: antonova.lk@yandex.ru.

Alexandr N. Malinin – MD, PhD, Reanimatologist, Department Intensive Therapy and Reanimatology. Tver Regional Perinatal Center of E.M. Bakunina, Tver, Russia. E-mail: sahsa0482@mail.ru.

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ТИПОВ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© О.И. Лосева, Е.Н. Комиссарова, Н.Р. Карелина, С.Н. Гайдуков

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

Для цитирования: Лосева О.И., Комиссарова Е.Н., Карелина Н.Р., Гайдуков С.Н. Исходы беременности женщин разных типов телосложения при истмико-цервикальной недостаточности // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 44–49. doi: 10.17816/PED9444-49

Поступила в редакцию: 14.06.2018

Принята к печати: 02.08.2018

Актуальность. Частота преждевременных родов сохраняется высокой и не имеет тенденции к снижению, несмотря на внедрение новых технологий. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является одной из важнейших причин развития преждевременных родов. При этом многие вопросы, относящиеся к прогнозированию и лечению ИЦН, остаются открытыми. В настоящее время имеется достаточное число работ, в которых показана связь между соматотипом, течением и исходом заболевания. При этом исследований, относящихся к изучению соматотипов при акушерской патологии, недостаточно. **Цель работы** – оценить исходы беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью с учетом типа телосложения. **Материалы и методы.** Изучено течение и исходы беременности у 164 женщин с ИЦН. Проведено компьютерное соматотипирование по Р.Н. Дорохову, измерение силы мышц тазового дна с помощью прибора pelvic muscle trainer. **Выводы.** Наиболее часто ИЦН встречалась у женщин с мезосомным и микромезосомным соматотипами. У женщин макромезосомного и микромезосомного типов телосложения выявлены низкие показатели силы мышц тазового дна и больший процент преждевременных родов. В группах макросомного, макромезосомного, микросомного типов телосложения чаще использовались различные методы коррекции ИЦН. При этом наиболее высокий процент хирургической коррекции ИЦН отмечен у пациенток макросомного типа телосложения. У остальных пациенток с различными соматотипами применялся нехирургический метод коррекции.

Ключевые слова: преждевременные роды; истмико-цервикальная недостаточность; тип телосложения; акушерский разгрузочный пессарий.

PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN OF DIFFERENT BODY TYPES IN CERVICAL INSUFFICIENCY

© O.I. Loseva, E.N. Komissarova, N.R. Karelina, S.N. Gaidukov

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

For citation: Loseva OI, Komissarova EN, Karelina NR, Gaidukov SN. Pregnancy outcomes in women of different body types in cervical insufficiency. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):44-49. doi: 10.17816/PED9444-49

Received: 14.06.2018

Accepted: 02.08.2018

The rate of preterm birth remains high and has no downward trend, despite the introduction of new technologies. Isthmic-cervical insufficiency is one of the most important causes of premature birth. At the same time, many issues related to the prediction and treatment of isthmic-cervical insufficiency remain open. There is now a sufficient number of studies showing the relationship between somatotype, course and outcome of the disease. At the same time, studies related to the study of somatotypes in obstetric pathology are not enough. **The aim** of the work is to assess the outcomes of pregnancy in women with isthmic-cervical insufficiency, taking into account the type of physique. **Materials and methods.** the course and outcomes of pregnancy in 164 women with cervical insufficiency were studied. A computer somatotyping by R.N. Dorokhov all the best for measured strength of the pelvic floor muscles using a device pelvic muscle trainer. **Conclusions.** The most frequently CI was found in women with mesosomatic and micro mesosomatic somatotype. Women macromesosomatic and micromesosomatic body types revealed low levels of muscle strength of the pelvic floor and a higher percentage of premature births. In groups macrosomy, macromesosomatic, microsomal body types often use different methods of correction CI. At the same time, the highest percentage of surgical correction of CI was observed in patients with macrosomatic type of physique. In other patients with different somatotypes, a non-surgical correction method was used.

Keywords: preterm birth; cervical insufficiency; body type; pessary.

Как известно, конституция человека представляет собой совокупность морфологических и функциональных характеристик организма, определившихся на основе наследственных и приобретенных свойств. Тип телосложения — главный фактор большинства физических и психических проявлений жизнедеятельности живого организма [3, 6]. В литературе имеется много работ, в которых отмечена связь типов телосложения с исходом ряда заболеваний. В последнее время появляются отдельные работы, в которых показано значение определения соматотипа в период беременности [2, 5].

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является причиной 15–40 % самопроизвольных абортов и до 30 % преждевременных родов и непосредственно влияет не только на репродуктивное здоровье, но и на младенческую смертность. Причины развития ИЦН многообразны. Так, достаточно хорошо изучена роль генетических факторов в развитии ИЦН [11], совсем недавно представлены данные о взаимосвязи пролапса тазовых органов у женщин, перенесших ИЦН во время беременности [9]. При этом работы, относящиеся к изучению соматотипа у беременных с данной акушерской патологией, отсутствуют. Поэтому представляется крайне важным с практической точки зрения оценить течение и исходы беременности у женщин с ИЦН при разных типах телосложения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Перинатального центра ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ было исследовано течение и исход беременности у 164 женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Проведено компьютерное соматотипирование по Р.Н. Дорохову (1984–1994), при котором учитывали пять основных и два переходных соматических типа, рассматриваемые не как дискретные соматические типы, а как фрагменты непрерывного ряда варьирования [4, 5]. Выделяли следующие соматические типы: наносомный (НаС), микросомный (МиС), мезосомный (МеС), макросомный (МаС) и мегалосомный (МеГ), а также переходные соматические типы — микромезосомный (МиМеС) и макромегасомный (МаМеС).

Диагноз ИЦН устанавливали на основании анамнестических данных, клинических и инструментальных методов исследования. При влагалищном исследовании оценивали длину вагинальной части шейки матки, консистенцию, положение шейки матки, состояние наружного маточного зева, проходимость цервикального канала. Диагноз подтверждали общепринятыми ультразвуковыми кри-

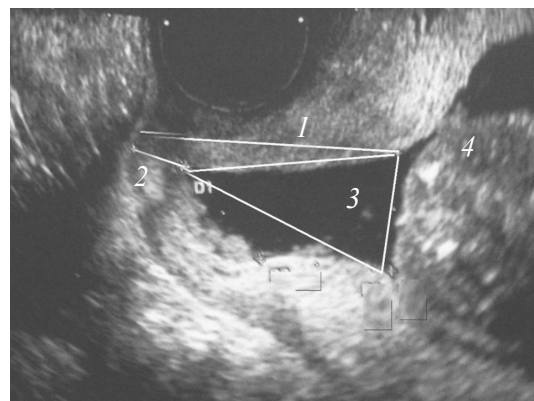


Рис. 1. Беременность 20 недель, истмико-цервикальная недостаточность: 1 — общая длина шейки матки; 2 — сохраненная часть шейки матки; 3 — воронкообразное раскрытие внутреннего зева; 4 — предлежащая часть плода

Fig. 1. Pregnancy 20 weeks SI, 1 — the total length of the cervix, 2 — the retained part of the cervix, 3 — the funnel-shaped opening of the inner throat, 4 — the adjacent part of the fetus

териями (сохраненная часть шейки матки, состояние внутреннего зева, раскрытие цервикального канала) [9] (рис. 1).

Степень выраженности ИЦН и необходимость коррекции определяли по балльной шкале Бишопа. В коррекции нуждались женщины, имевшие 5 и более баллов. Длина сохраненной части шейки матки менее 24 мм при цервикометрии в 20 недель гестации являлась критической и требовала проведения коррекции.

Силу мышц тазового дна измеряли с помощью прибора pelvic muscle trainer. При этом исследовании пациентке в положении лежа на спине с согнутыми в коленных суставах ногами датчик прибора помещали во влагалище. После того как прибор нагнетал воздух в манжетку датчика, пациентку просили максимально сжать мышцы тазового дна, и на циферблате фиксировали значения в мм рт. ст.

Дискриминантный анализ позволил предсказать принадлежность обследуемых к пяти непересекающимся группам по габаритному уровню варьирования. Распределение пациенток происходило как по морфологическим, так и по гинекологическим признакам со статистическим критерием уровня значимости $p \leq 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациенток по типам телосложения оказалось неравномерным. Выявлены доминирующие типы телосложения по развитию ИЦН. Мезосомный тип — 72 пациентки (44 %), микромезосомный тип — 54 пациентки (33 %), макро-мезосомный тип — 18 пациенток (11 %), макро-

Таблица 1 (Table 1)

Среднее значение срока гестации и силы мышц тазового дна при развитии истмико-цервикальной недостаточности у женщин разных соматотипов
Average gestational age and strength of pelvic floor muscles in the development of isthmio-cervical insufficiency in women of different somatotypes

Показатели / Indicators	MaC / MaS (n = 10)	MaMeC / MaMeS (n = 18)	MeC / MeS (n = 72)	MiMeC / MiMeS (n = 54)	MiC / MiS (n = 10)
Срок гестации при установлении диагноза ИЦН, нед. / The gestational age when the diagnosis ICI (in weeks)	21/22	20/21	24/25	25/26	23/24
Среднее значение силы мышц тазового дна, мм рт. ст. / The average strength of the pelvic floor muscles, mmHg	67,8 ± 4,6	60,1 ± 2,3	63,4 ± 1,1	61,1 ± 1,1	60,0 ± 2,7
Примечание. MaC — макросомный; MaMeC — макромезосомный; MeC — мезосомный; MiMeC — микромезосомный; MiC — микросомный; ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность. Note. MaS – macrosomy; MaMeS – macromesosomatic; MeS – mesosomatic; MiMeS – micromesosomatic; MiS – micro-somal					

Таблица 2 (Table 2)

Характеристика шейки матки у женщин с истмико цервикальной недостаточностью разных типов телосложения
Characteristics of the cervix in women with cervical insufficiency of different body types

Антропометрические показатели / Anthropometric indicators	MaC / MaS (n = 10)	MaMeC / MaMeS (n = 18)	MeC / MeS (n = 72)	MiMeC / MiMeS (n = 54)	MiC / MiS (n = 10)
Длина сохраненной части шейки матки (вагинально) / The length of the preserved part of the neck of the uterus (vaginally)	16,3 ± 5,2	21,4 ± 2,4	17,8 ± 1,3	17,5 ± 0,9	15,0 ± 2,8
Длина сохраненной части шейки матки (по УЗИ) / The length of the preserved part of the neck of the uterus (on ultrasound)	20,5 ± 4,2	22,88 ± 2	18,0 ± 1,2	18,1 ± 1,3	17,2 ± 3,2
Количество баллов по шкале Бишопа / Number of points on the Bishop scale	4,5 ± 1,5	3,7 ± 0,6	4,5 ± 0,5	4,2 ± 0,4	4,8 ± 1,5
Примечание. MaC — макросомный; MaMeC — макромезосомный; MeC — мезосомный; MiMeC — микромезосомный; MiC — микросомный. Note. MaS – macrosomy; MaMeS – macromesosomatic; MeS – mesosomatic; MiMeS – micromesosomatic; MiS – micro-somal					

сомный тип — 10 пациенток (6 %), микросомный тип — 10 пациенток (6 %).

Из табл. 1 видно, что признаки ИЦН наиболее рано выявлялись у беременных макромезосомного и макросомного типов телосложения. Наиболее поздно ИЦН обнаруживали у пациенток с МиМеС-телосложением.

При изучении у беременных силы мышц тазового дна были получены данные, свидетельствующие о том, что наименьшие значения данного показателя имели пациентки макромезосомного и микросомного типов телосложения (см. табл. 1).

Данные табл. 2 наглядно показывают, что наименьшие средние значения длины шейки матки и высокую оценку по шкале Бишопа имели женщины макросомного и микросомного типов телосложения по сравнению с другими соматотипами.

У женщин макромезосомного типа телосложения с наибольшей длиной шейки матки по ультразвуковому исследованию среднее значение баллов по шкале Бишопа было наименьшим.

При факторном анализе выявлены высокие корреляции взаимосвязи размеров таза у женщин с количеством баллов по Бишопа ($r = 0,617$ при $p \leq 0,001$), что доказывает связь локальной конституции с развитием ИЦН, а также взаимосвязь силы мышц тазового дна и балльной оценки состояния шейки матки по шкале Бишопа при $p \leq 0,001$.

Нами проанализированы используемые методы коррекции у обследованных пациенток. Оказалось, что в группах макросомного, макромезосомного, микросомного типов телосложения чаще применя-

Таблица 3 (Table 3)

Методы коррекции у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью разных типов телосложения
Methods of correction in women with isthmio-cervical insufficiency on different body types

Методы коррекции / Correction methods	MaC / MaS (n = 10)		MaMeC / MaMeS (n = 18)		MeC / MeS (n = 72)		MiMeC / MiMeS (n = 54)		MiC / MiS (n = 10)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Общее число женщин с коррекцией / Total number of women with correction	10	100,0	15	83,3	44	61,1	41	75,9	8	80,0
АРП / Pessary	2	20,0	10	55,6	41	56,9	36	66,7	5	50,0
Шов / Seam	8	80,0	5	27,7	3	4,2	5	9,2	3	30,0
Примечание. MaC — макросомный; MaMeC — макромезосомный; MeC — мезосомный; MiMeC — микромезосомный; MiC — микросомный; ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность; АРП — акушерский пессарий. Note. MaS — macrosomy; MaMeS — macromesosomatic; MeS — mesosomatic; MiMeS — micromesosomatic; MiS — micro-somal										

Таблица 4 (Table 4)

Исход родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью разных соматотипов
Outcome of birth in women with isthmio-cervical insufficiency of different somatotypes

Исход родов / Outcome of childbirth	MaC / MaS (n = 10)		MaMeC / MaMeS (n = 18)		MeC / MeS (n = 72)		MiMeC / MiMeS (n = 54)		MiC / MiS (n = 10)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Срочные роды / Delivery on time	7	70,0	8	44,4	57	79,2	31	57,4	5	50,0
Преждевременные роды / Preterm birth	3	10,0	10	55,6	15	20,8	23	42,6	5	50,0
Примечание. MaC — макросомный; MaMeC — макромезосомный; MeC — мезосомный; MiMeC — микромезосомный; MiC — микросомный; ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность. Note. MaS — macrosomy; MaMeS — macromesosomatic; MeS — mesosomatic; MiMeS — micromesosomatic; MiS — micro-somal										

лись методы коррекции ИЦН (табл. 3). Наиболее высокий процент хирургической коррекции ИЦН отмечен у пациенток макросомного типа телосложения. У остальных пациенток с различными соматотипами прибегали к нехирургическому методу коррекции, а именно акушерскому пессарию, который предназначен для лечения ИЦН.

В табл. 4 представлен исход родов женщин разных соматотипов. Оказалось, что самое большое число преждевременных родов отмечено в группе пациенток с макромезосомным и микросомным типами телосложения. Реже всего преждевременные роды наблюдались у женщин макросомного и макромезосомного типов телосложения.

ВЫВОДЫ

Выявлены превалирующие соматотипы женщин, у которых во время беременности обнаружена ИЦН. К таким типам относятся мезосомный

и микромезосомный соматотипы. У макромезосомного и микромезосомного типов женщин с ИЦН отмечены худшее состояние шейки матки, чем у пациенток макросомного, микросомного и мезосомного типов телосложения, о чем свидетельствует более высокий балл оценки шейки матки по шкале Бишопа. Соответственно у этих соматотипов чаще использовали различные методы коррекции ИЦН. Вероятно, с этим связан весьма низкий процент преждевременных родов в группе MaC (10 %) по сравнению с другими группами. Женщины переходных типов (MaMeC и MiMeC) имели высокие показатели среднего значения длины шейки матки, высокие показатели балльной шкалы Бишопа. Установлена взаимосвязь между силой мышц тазового дна и развитием пролапса органов малого таза у женщин спустя 10 лет после выявления ИЦН при беременности [10]. По нашим данным, у женщин макромезосомного и микроме-

зосомного типов телосложения выявляли низкие показатели среднего значения силы мышц тазового дна и больший процент преждевременных родов. Можно предположить, что низкое значение показателя силы мышц тазового дна связано с развитием ИЦН. Представляется оправданным определение данного показателя у беременных. При низких показателях силы мышц тазового дна беременную следует отнести к группе риска по преждевременным родам. В настоящее время используют хирургический и консервативный методы коррекции ИЦН. Хирургический метод (наложение шва на шейку матки) является инвазивным вмешательством, требующим анестезиологического пособия, как и все хирургические операции, имеет ряд осложнений [8]. Консервативный метод заключается в установке акушерского пессария во влагалище с целью сакрализации шейки матки и перераспределения массы беременной матки с шейки матки на переднюю брюшную стенку [1]. По нашим данным, консервативный метод коррекции (акушерский пессарий) оказался высокоэффективным и не уступает в этом отношении наложению шва на шейку матки. При этом он лишен недостатков, свойственных хирургическому методу. Следует отметить, что постановка акушерского пессария возможна в условиях дневного стационара женской консультации и поэтому не требует госпитализации в родильный дом [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдуков С.Н., Атласов В.О., Лосева О.И., и др. Истмико-цервикальная недостаточность. Хирургические и консервативные методы коррекции. – СПб.: Изд-во ГПМУ, 2016. [Gaydukov SN, Atlasov VO, Loseva OI, et al. Istmiko-tservikal'naya nedostatochnost'. Khirurgicheskie i konservativnye metody korrektsii. Saint Petersburg: GPMU; 2016. (In Russ.)]
2. Гайдуков С.Н., Томаева К.В., Комиссарова Е.Н. Невынашивание беременности у женщин разных типов телосложения // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 4. – С. 57–60. [Gaydukov SN, Tomaeva KV, Komissarova EN. Noncarrying of Pregnancy in Women of Different Body Types. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):57-60. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED7457-60.
3. Дорохов Р.Н. Новое в учении о конституции // Современная антропология в медицине и спортивной практике. – Новосибирск, 1990. – С. 47–48. [Dorokhov RN. Novee v uchenii o konstitutsii. In: *Sovremennaya antropologiya v meditsine i sportivnoy praktike*. Novosibirsk; 1990. P. 47-48. (In Russ.)]
4. Дорохов Р.Н. Соматотипирование детей и подростков // Новости спортивной и медицинской антропологии. – 1991. – № 3. – С. 107–121. [Dorokhov RN. Somatotipirovanie detey i podrostkov. *Novosti sportivnoy i meditsinskoy antropologii*. 1991;(3):107-121. (In Russ.)]
5. Лабунский Л.М. Антропогенетические особенности беременных с поздним токсикозом / Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: тезисы докладов IV Всесоюзного симпозиума; Хмельницкий, 1988 г. – Хмельницкий, 1998. – С. 242–243. [Labunskiy LM. Antropogeneticheskie osobennosti beremennykh s pozdnim toksikozom In: *Proceegings of the 4th All-Union Symposium "Geneticheskie markery v antropogenetike i meditsine"*; Khmel'nitskiy, 1988. Khmel'nitskiy; 1998. P. 242-243. (In Russ.)]
6. Никитюк Б.А., Мороз В.А., Никитюк Д.Б. Теория и практика интегративной антропологии. – Киев; Винница: Медицина, 1998. [Nikityuk BA, Moroz VA, Nikityuk DB. *Teoriya i praktika integrativnoy antropologii*. Kiev; Vinnitsa: Meditsina; 1998. (In Russ.)]
7. Ореп В.И., Гайдуков С.Н., Резник В.А. Стационарозамещающие технологии в акушерстве. – СПб: Изд-во ГПМА, 2002. [Orel VI, Gaydukov SN, Reznik VA. *Stacionarozameshchayushchie tekhnologii v akusherstve*. Saint Petersburg: GPMU; 2002. (In Russ.)]
8. Audu BM, Chama CM, Kyari OA. Complications of cervical cerclage in women with cervical incompetence. *Int J Gynecol Obstet*. 2003;83(3):299-300. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00343-0.
9. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(9):1682-1689. doi: 10.3109/14767058.2012.657278.
10. Sheyn D, Addae-Konaedu KL, Bauer AM, et al. History of cervical insufficiency increases the risk of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence in parous women. *Maturitas*. 2018;107:63-67. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.009.
11. Warren JE, Nelson LM, Stoddard GJ, et al. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):37.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.022.

◆ Информация об авторах

Ольга Ивановна Лосева — ассистент, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: loseva88@mail.ru.

◆ Information about the authors

Olga I. Loseva — Assistant Professor, Department of Obstetrics & Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: loseva88@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Елена Николаевна Комиссарова — д-р биол. наук, профессор, кафедра анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: komissaren59@mail.ru.

Наталья Рафаэловна Карелина — д-р биол. наук, профессор, заведующая, кафедра анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: karelina_nr@qpmal.ru.

Сергей Николаевич Гайдуков — д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gaiducovsn@rambler.ru.

◆ Information about the authors

Elena N. Komissarova — PhD, Professor, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: komissaren59@mail.ru.

Natalya R. Karelina — PhD, Professor, Head, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: karelina_nr@qpmal.ru.

Sergei N. Gaiducov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Obstetrics & Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gaiducovsn@rambler.ru.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ СИНДРОМА ГИЙЕНА – БАРРЕ У ДЕТЕЙ

© В.Б. Войтенков, А.В. Климкин, Н.В. Скрипченко, С.Г. Григорьев

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Для цитирования: Войтенков В.Б., Климкин А.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г. Нейрофизиология синдрома Гийена – Барре у детей // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 50–57. doi: 10.17816/PED9450-57

Поступила в редакцию: 08.06.2018

Принята к печати: 08.08.2018

Целью нашей работы явилась оценка чувствительности и специфичности показателей стимуляционной электро-нейромиографии (ЭНМГ) для прогнозирования и дифференциальной диагностики при острой моторной аксональной невропатии (ОМАН) и острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ОВДП) у детей. **Материалы и методы.** Обследовано 40 детей: 20 здоровых (7–14 лет) без неврологических отклонений и 20 (8–15 лет) с ОВДП либо ОМАН. Всем детям проводили ЭНМГ на 3–7-й день от появления первых симптомов. Оценивали скорость проведения импульсов (СПИ) моторную, амплитуду М-ответов *nn. tibialis, peroneus, medianus, ulnaris*; СПИ сенсорную и амплитуду потенциала действия (ПД) сенсорного ответа – *nn. medianus, suralis, peroneus superficialis, ulnaris*, латентность и порог возникновения М-ответа и Н-рефлекса; реактивность невралной проводимости (РНП) при кратковременной локальной ишемии в остром периоде (1–14-й день от начала заболевания) и периоде ранней реконвалесценции (15–30-й день от начала заболевания). Для оценки чувствительности и специфичности выполняли ROC-анализ. **Результаты.** У 95 % группы детей с синдромом Гийена – Барре отсутствовал Н-рефлекс. В первые 10 суток развития синдрома Гийена – Барре значения амплитуды сенсорного потенциала срединного нерва >8,9 мкВ, сенсорного потенциала малоберцового нерва >3,6 мкВ, моторного потенциала малоберцового нерва ≤0,4 мВ при сохранности нормальных значений скорости проведения по моторным волокнам указывают на наличие ОМАН. Двигательные аксоны периферических нервов у детей в остром периоде и ранней реконвалесценции ОВДП резистентны к острой ишемии. Прогностическими критериями исхода заболевания у детей от 7 до 17 лет с ОВДП являются: реактивная нервная проходимость (РНП) двигательных волокон локтевого нерва на 10-й минуте локальной ишемии ≤2,5 %, амплитуда дистального М-ответа локтевого нерва ≤1,1 мВ и дистального М-ответа срединного нерва ≤1,6 мВ, оценка которых в остром периоде позволяет прогнозировать период восстановления ходьбы более 1 месяца. **Выводы.** ЭНМГ может применяться для целей диагностики и прогнозирования течения различных форм синдрома Гийена – Барре у детей на всем протяжении развития этого состояния – в остром, подостром периодах и в периоде реконвалесценции. Отсутствие Н-рефлекса у детей в первые 5 суток с момента развития симптомов острой полиневропатии может быть дополнительным критерием диагноза синдрома Гийена – Барре. Показатель РНП у этих пациентов дает возможность прогнозировать длительность восстановления ходьбы.

Ключевые слова: синдром Гийена – Барре; дети; электронейромиография; прогноз.

NEUROPHYSIOLOGY OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME IN CHILDREN

© V.B. Voitenkov, A.V. Klimkin, N.V. Skripchenko, S.G. Grigoryev

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

For citation: Voitenkov VB, Klimkin AV, Skripchenko NV, Grigoryev SG. Neurophysiology of Guillain-Barré syndrome in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):50-57. doi: 10.17816/PED9450-57

Received: 08.06.2018

Accepted: 08.08.2018

Our **aim** was to evaluate sensitivity and specificity of conduction studies parameters for prognosis and differential diagnosis in children with acute motor axonal neuropathy (AMAN) & acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP). **Methods.** 40 children were included: 20 healthy controls (7-14 years) and 20 patients (8-15 years) with AIDP or AMAN. All underwent conduction studies on 3-7 day since the clinical symptoms onset. We registered and evaluated motor conduction velocity, compound muscle action potential (CMAP) amplitude of *nn. tibialis, peroneus, medianus, ulnaris*; sensory conduction velocity & sensory nerve action potential (SNAP) amplitude for *nn. medianus, suralis, peroneus superficialis, ulnaris*, H-reflex threshold & latency, reactivity of neural conductivity (RNC) in short-term hand ischemia in acute phase (3-14 day since the disease onset) and in early recovery period (15-30 day since the symptoms onset). ROC-analysis was performed. **Results.** In 95% of the patients with Guillain-Barré syndrome H-reflex was absent. In first 10 days SNAP amplitude of median nerve >8.9 μ V, peroneal nerve >3.6 μ V, CMAP of peroneal nerve ≤0,4 μ V with normal

motor conduction velocity indicates AMAN presence. Motor axons of peripheral nerves in children in acute and recovery phase of AIDP are resistant towards ischemia. Prognostic criteria for long period of walk recovery (more than 30 days) in these patients are RNC on 10th minute of local ischemia $\leq 2.5\%$, ulnar nerve CMAP amplitude ≤ 1.1 mV and distal CMAP amplitude from median nerve ≤ 1.6 mV. **Conclusions.** Conduction studies may be implemented on all phases of Guillain-Barré syndrome in children for prognosis and differential diagnosis between its axonal and demyelinating forms. H-reflex absence in children in the first 5 days of acute polyneuropathy may serve as additional diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. RNC parameters may be implemented for the prognosis of the walk period recovery duration.

Keywords: Guillain-Barré syndrome; children; conduction studies; prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Гийена–Барре — иммуноопосредованное поражение периферической нервной системы, сопровождающееся развитием полиневропатии. Известно три основные формы синдрома Гийена–Барре: острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП), которая встречается в 80 % случаев синдрома Гийена–Барре; острая моторная аксональная невропатия (ОМАН) и острая моторно-сенсорная аксональная невропатия (ОМСАН), причем две последние зачастую объединяют в одну группу [5, 8]. ОМАН и ОМСАН у взрослых характеризуются более длительным течением восстановительного процесса и повышенной инвалидизацией [4].

Ранняя диагностика ОВДП принципиально важна для своевременного назначения интенсивной терапии. Клинический неврологический осмотр на ранних стадиях бывает недостаточно информативен, в особенности у детей. В нейрофизиологической диагностике полиневропатий применяют методику электронейромиографии (ЭНМГ). В раннем периоде (первые 5–7 суток) ОВДП проведение по нервам и основные электрофизиологические параметры, такие как длительность М-ответа, скорость проведения импульса (СПИ), могут достоверно не отличаться от нормы [15]. Одним из показателей ЭНМГ, рано реагирующим на различные изменения проведения по периферическим нервам, является нейрофизиологический аналог ахиллова рефлекса — Н-рефлекс [9]. В ряде публикаций, посвященных ОВДП, при подробном рассмотрении показателей амплитуды и латентности М-ответа, F-волны, сенсорных потенциалов действия, вопрос наличия либо отсутствия Н-рефлекса не освещается [6, 8]. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению синдрома Гийена–Барре отсутствие Н-рефлекса рассматривается как диагностический критерий только относительно синдрома Миллера–Фишера [1, 19, 21, 22]. Во взрослой популяции отсутствие Н-рефлекса описано у 90 % пациентов с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией [10, 21, 22]. У детей в сходные сроки исследования (7–10 суток) другие авторы опи-

сывают только достоверное удлинение латентности Н-рефлекса, но не его отсутствие [13].

Патофизиологически ОМАН характеризуется не только поражением аксона, но и обратимым нарушением проводимости [16]. Это обуславливает своеобразие электрофизиологических находок на разных этапах развития ОМАН. Ранняя дифференциальная диагностика между ОВДП и ОМАН важна для корректного прогнозирования течения восстановительного процесса и планирования лечения и реабилитационных мероприятий.

В настоящее время требуется поиск новых ЭНМГ-показателей для оценки проводящих свойств периферических нервов. С этой целью может использоваться нагрузочная проба, с помощью которой можно оценить резервные возможности периферической нервной системы, а также изучить влияние кратковременной локальной ишемии периферических нервов (так называемая турникетная проба), на проводимость и возбудимость аксонов [2]. При проведении турникетной пробы у взрослых установлено, что нервные волокна при различных патологических состояниях резистентны к ишемии [11]. Разработка ЭНМГ-критериев с целью прогнозирования восстановления двигательных функций у больных, перенесших ОВДП, является приоритетным направлением современной медицины. Реабилитация больных с ОВДП после завершения периода нарастания парезов и стабилизации состояния требует проведения более активного восстановительного лечения. Определение пациентов, находящихся в группе риска неблагоприятного течения острого периода ОВДП, направлено на своевременное осуществление необходимых реанимационных мероприятий, выбор оптимального вида и объема патогенетической терапии, а также организацию раннего комплексного восстановительного лечения.

Таким образом, нейрофизиологические методики необходимы на всем протяжении клинического течения синдрома Гийена–Барре: для ранней диагностики на начальном его этапе, дифференциации между ОВДП и ОМАН и для прогнозирования восстановления функций в периоде реконвалесценции.

Целью нашей работы явилась оценка чувствительности и специфичности показателей стимуляционной электронейромиографии для прогнозирования и дифференциальной диагностики при острой моторной аксональной невропатии и острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 детей: 20 здоровых детей (7–14 лет, средний возраст — 12 лет, 7 девочек, 13 мальчиков), без неврологических отклонений, были включены в состав группы сравнения; 20 пациентов (возраст — 8–15 лет, средний возраст — 12 лет, 11 мальчиков, 9 девочек) с подтвержденным впоследствии в ходе клинко-нейрофизиологического наблюдения диагнозом ОВДП либо ОМАН составили основную группу. Диагноз ОВДП и ОМАН ставили исходя из типичной клинической картины, данных анамнеза и нейрофизиологических критериев [7, 14] по характерным изменениям повторных ЭНМГ, проводившихся в периоде дальнейшего развития заболевания (на 7-е и 14-е сутки от появления первых жалоб). В наибольшей степени распространенным первым проявлением заболевания была мышечная слабость (у 16 пациентов из 18) в конечностях с различными по степени выраженности парезами в руках и ногах. Первую ЭНМГ выполняли на 3–7-й день от появления первых симптомов полиневропатического синдрома.

ЭНМГ проводили согласно стандартным процедурам [4]. Для *nn. tibialis, peroneus, medianus, ulnaris* регистрировали СПИ моторную, амплитуду М-ответов; для *nn. medianus, suralis, peroneus superficialis, ulnaris* — СПИ сенсорную и амплитуду ПД сенсорного ответа. Оценивали латентность и порог возникновения М-ответа и Н-рефлекса. Исследования осуществляли на электронейромиографе «Нейро-МВП» (компания «Нейрософт», Иваново, Россия). Дифференциальный диагноз между ОВДП и ОМАН проводили с применением международных электрофизиологических критериев и подтверждали последующим наблюдением с выполнением ЭНМГ каждые 7 суток в течение всего периода госпитализации [1, 3, 16]. ЭНМГ-данные, полностью соответствовавшие критериям ОВДП либо ОМАН, отбирали для дальнейшего статистического анализа.

Невральную проводимость при кратковременной локальной ишемии оценивали у здоровых детей ($n = 20$) однократно и у детей с ОВДП ($n = 20$) в остром периоде (1–14-й день от начала заболевания) и периоде ранней реконвалесценции

(15–30-й день от начала заболевания). Осуществляли супрамаксимальную стимуляцию локтевого нерва прямоугольными электрическими импульсами (длительность стимула — 0,2 мс) дистально С1 (запястье) и проксимально С2 (локоть) относительно компрессионной манжеты. Запись М-ответов и оценку их латентностей с оценкой СПИ по моторным волокнам выполняли с *m. abductor digiti minimi*. Активный электрод накладывали на брюшко мышцы, референтный — на наружную поверхность пястно-фалангового сустава V пальца, заземляющий — на уровне складки запястья. Кратковременную ишемию конечности создавали с помощью манжеты сфигмоманометра шириной 14 см, накладываемой на предплечье. Давление в манжете нагнетали на 20–30 мм рт. ст. выше систолического давления (в среднем — 140–160 мм рт. ст.) и поддерживали в течение 10 минут. Отсутствие пульсации на лучевой артерии являлось критерием полной окклюзии магистральных артерий предплечья [11]. С помощью инфракрасного термометра контролировали температуру кожи области возвышения мизинца, температуру кожи поддерживали выше 30 °С с помощью укрывания исследуемой конечности махровой тканью.

Изучали показатели СПИ в разные временные срезы проведения компрессионной пробы. СПИ рассчитывали по стандартной формуле: $V = S / (T_2 - T_1)$ (м/с), где V — СПИ; S — расстояние между стимулирующими электродами (мм); T_2 — латентный период М-ответа при стимуляции в проксимальной точке (мс); T_1 — латентный период М-ответа при стимуляции в дистальной точке (мс). СПИ определяли до ишемии, на 2, 5, 10-й минутах пробы и на 1, 5, 10-й минутах после пробы. Степень изменения СПИ на локальную ишемию от фонового значения, выраженная в процентах, характеризовала реактивную невральную проводимость (РНП) на кратковременную ишемию.

Полученные результаты сравнивали между группами. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ STATISTICA для Windows. Для оценки достоверности полученных результатов применяли метод оценки значимости относительных величин с поправкой Йейтса. Величину $p < 0,05$ расценивали как статистически достоверную. Для достоверной оценки чувствительности и специфичности выполняли ROC-анализ (receiver operating characteristic). Анализ диагностической значимости ЭНМГ-показателей и данных РНП при турникетной пробе осуществляли с использованием пакета программ MedCalc 15.2.2 (MedCalc Software, Бельгия). Оценивали величины площадей под ROC-кривыми (AUROC), значения

чувствительности и специфичности. Учитывали модели с хорошей (при AUROC 0,7–0,8) и очень хорошей (при AUROC > 0,8) предсказательной способностью при оптимальных уровнях чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарные данные по амплитудам и скоростям проведения по нервам в группах ОВДП, ОМАН и сравнения для моторных волокон приведены в табл. 1.

В табл. 2 суммированы данные по амплитудам потенциалов действия (ПД) и скоростям проведения для сенсорных волокон.

По сравнению с группами контроля и ОМАН в группе ОВДП со стороны сенсорных волокон регистрировали достоверно более низкую амплитуду ПД срединного нерва.

ROC-анализ показал наличие высокой достоверности по развитию у пациента ОМАН со стороны моторных волокон по показателям амплитуды срединного, малоберцового и большеберцового нервов.

Таблица 1 (Table 1)

Амплитуды М-ответов и скорости проведения по моторным нервам в группах обследованных детей
CMAPs amplitudes and motor CVs in controls and children with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy and acute motor axonal neuropathy

Группа / Group	Амплитуда / CMAP Medianus, мВ	Амплитуда / CMAP Ulnaris, мВ	Амплитуда / CMAP Tibialis, мВ	Амплитуда / CMAP Peroneus, мВ	СПИ / CV Medianus, м/с	СПИ / CV Ulnaris, м/с	СПИ / CV Tibialis, м/с	СПИ / CV Peroneus, м/с
ОВДП / AIDP	5,57 ± 3,25	5,29 ± 4,98	5,01 ± 4,17	2,39 ± 2,16	50,43 ± 11,1	51,98 ± 12,34	44,3 ± 12,32	44,66 ± 11,03
ОМАН / AMAN	2,94 ± 3,4	2,31 ± 1,9	3,91 ± 2,87	1,24 ± 0,98	58,11 ± 9,16	63,7 ± 9,1	48,18 ± 13,72	48,33 ± 10,73
Сравнения / Controls	11,16 ± 2,87	9,67 ± 1,87	14,83 ± 4,63	5,59 ± 2,43	56,4 ± 1,9	59,2 ± 4,13	48,1 ± 1,7	49,24 ± 2,37

Примечание. ОВДП — острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; ОМАН — острая моторная аксональная невропатия; СПИ — скорость проведения импульсов.

Note. AIDP is acute inflammatory demyelinating polyneuropathy; AMAN is acute motor axonal neuropathy; CMAP is compound muscle action potential; CV is conduction velocity

Таблица 2 (Table 2)

Амплитуды потенциалов действия и скорости проведения по сенсорным нервам в группах обследованных детей
SNAPs amplitudes and sensory CVs in controls and children with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy and acute motor axonal neuropathy

Группа / Group	Амплитуда / SNAP Medianus, мкВ	Амплитуда / SNAP Ulnaris, мкВ	Амплитуда / SNAP Suralis, мкВ	Амплитуда / SNAP Peroneus, мкВ	СПИ / CV Medianus, мс	СПИ / CV Ulnaris, мс	СПИ / CV Suralis, мс	СПИ / CV Peroneus, мс
ОВДП / AIDP	5,41 ± 3,41*,**	1,93 ± 1,61**	10,11 ± 5,41	3,95 ± 1,66**	52,31 ± 9,68	49,82 ± 6,69	52,53 ± 8,12	44,99 ± 5,75
ОМАН / AMAN	11,54 ± 3,82	7,27 ± 3,06	17,66 ± 4,16	6,39 ± 2,57	57,63 ± 8,05	62,76 ± 11,01	51,94 ± 7,63	47,17 ± 4,91
Сравнения / Controls	19,79 ± 6,82	18,86 ± 5,64	18,34 ± 5,27	9,11 ± 4,32	63,98 ± 6,14	67,74 ± 5,45	54,21 ± 4,48	51,11 ± 3,16

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с группой ОМАН; ** $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля. ОВДП — острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; ОМАН — острая моторная аксональная невропатия; СПИ — скорость проведения импульсов.

Note. * $p < 0.05$ in comparison with the OMAN; ** $p < 0.05$ in comparison with the control group. AIDP is acute inflammatory demyelinating polyneuropathy; AMAN is acute motor axonal neuropathy; SNAP is sensory nerve action potential; CV is conduction velocity

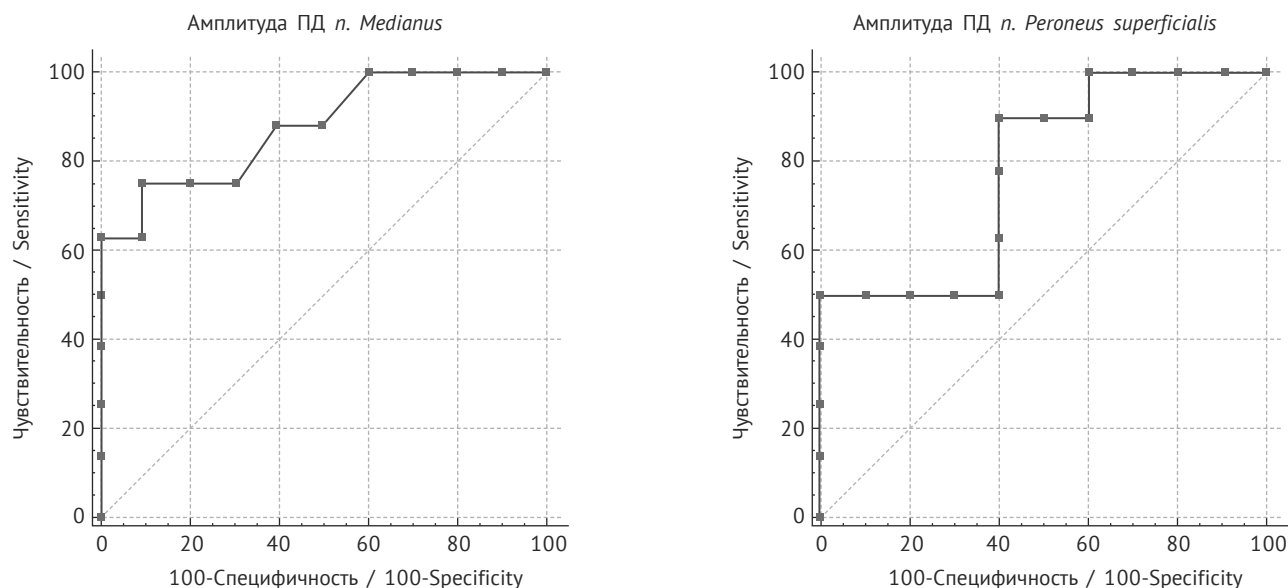


Рис. 1. Данные ROC-анализа по чувствительности и специфичности параметров стимуляционной электронейромиографии сенсорных волокон

Fig. 1. ROC-analysis of specificity and sensitivity of conduction studies of sensory fibres

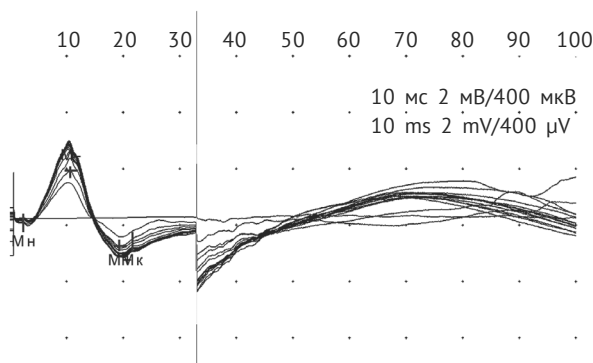


Рис. 2. Типичные изменения Н-рефлекса у пациентки 13 лет с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, 6-е сутки от развития первых симптомов. Параметры электронейромиографии: амплитуда М-ответа – 2,3 мВ, соотношение Н/М – 0 %

Fig. 2. Typical H-reflex changes in female patient, 13 years, with AIDP on a 6th day since the disease onset. CMAP is 2.3 mV, H/M ratio – 0 %

Со стороны сенсорных волокон высокой специфичностью и чувствительностью обладали параметры амплитуды ПД срединного и поверхностного малоберцового нервов (рис. 1).

ROC-анализ диагностической значимости ЭНМГ-показателей в отношении наличия у пациента ОМАН в первые 10 суток от развития полиневропатического синдрома продемонстрировал достоверную связь значений стандартной стимуляционной ЭНМГ. При этом значение амплитуды сенсорного потенциала срединного нерва $>8,9$ мкВ

оказалось моделью с очень хорошей предсказательной способностью ($AUROC > 0,8$), значение амплитуды сенсорного потенциала малоберцового нерва $>3,6$ мкВ, амплитуда моторного потенциала малоберцового нерва $\leq 0,4$ мВ оказались моделями с хорошей предсказательной способностью ($AUROC > 0,7$).

Изменения Н-рефлекса в группах носили следующий характер. В группе сравнения Н-рефлекс регистрировался в 100 % случаев. Среднее соотношение Н/М составляло $43,5 \pm 15,6$ %, порог возникновения М-ответа — $26,0 \pm 8,0$ мА, средний порог возникновения Н-рефлекса — $18,0 \pm 12,5$ мА, средняя латентность Н-рефлекса — $26,3 \pm 3,4$ мс.

В группе пациентов с синдромом Гийена–Барре Н-рефлекс зарегистрирован лишь у 1 пациента (5 %), его латентность составляла 41 мс. Порог Н-рефлекса составлял 15 мА. Исследование у пациента проводили в самые ранние сроки (3-и сутки от момента развития первых симптомов) среди всей группы. По данным метода оценки значимости относительных величин с поправкой Йейтса различия между группами контроля и детьми с синдромом Гийена–Барре были достоверными.

Типичные изменения ЭНМГ в группе детей с синдромом Гийена–Барре (полное отсутствие Н-рефлекса, снижение амплитуды М-ответа) представлены на рис. 2.

В остром периоде ОВДП при среднетяжелой степени тяжести индекс функционального статуса в среднем составил $2,0 \pm 0,8$ балла, при тяжелой —

$5,0 \pm 2,5$ балла. При тяжелой степени тяжести в 45 % случаев наблюдался затяжной период восстановления самостоятельной ходьбы — больше 1 месяца. ЭНМГ-результаты, полученные в остром периоде у всех пациентов с ОВДП ($n = 20$), имели первично демиелинизирующий характер поражения периферических нервов по полиневропатическому типу и согласовывались с электрофизиологическими критериями ОВДП [16]. В ходе анализа динамики невралной проводимости в условиях локальной ишемии было показано, что у детей с ОВДП в остром периоде заболевания имеет место резистентность к ишемии двигательных аксонов периферических нервов по сравнению с нормой в виде сниженной РНП на ишемию при среднетяжелой степени тяжести — $5,1 \pm 2,2$ % и при тяжелой степени тяжести — $3,8 \pm 1,6$ %.

ROC-анализ прогностической значимости стандартных ЭНМГ-показателей и РНП, полученных в острый период заболевания, в отношении затяжного периода восстановления ходьбы >1 месяца после начала заболевания выявил достоверную связь значений амплитуд дМ-ответов локтевого, срединного, большеберцового нервов и РНП. При этом значения амплитуд дМ-ответов $\leq 1,1$ мВ локтевого нерва, дМ-ответов $\leq 1,6$ мВ срединного нерва и РНП $\leq 2,5$ % оказались моделями с очень хорошей предсказательной способностью ($AUROC > 0,8$). В меньшей степени затяжной период восстановления ходьбы оказался связан со значениями амплитуд дМ-ответа малоберцового и большеберцового нервов. Резидуальная латентность (РЛ) дМ-ответов и СПИ моторная по данным ROC-анализа характеризовались неудовлетворительной и средней предсказательной способностью ($AUROC < 0,7$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показывают, что между детьми с ОВДП и ОМАН на ранней стадии развития заболевания (до 10 суток от появления первых симптомов) регистрируются достоверные отличия со стороны сенсорных нервов. Кроме того, выявляемые на этой стадии заболевания амплитудные изменения как моторных, так и сенсорных волокон периферических нервов обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования развития той или иной формы синдрома Гийена–Барре.

Описывается, что у взрослых пациентов при ОВДП нарушения проводимости регистрировались преимущественно в руках (удлинение дистальных латентностей и блоки проведения), в то время как ОМАН давал изменения преимущественно в нижних конечностях (снижение моторных ам-

плитуд и блоки проведения) [18]. При исследовании на азиатской популяции в течение 10 суток с момента развития первых симптомов при ОВДП описывается удлинение дистальных латентностей и снижение проводимости как с верхних, так и с нижних конечностей [16].

Сообщается, что наиболее чувствительными по данным ROC-анализа у взрослых для дифференцированного диагноза между ОМАН и ОВДП были амплитуды сенсорных ответов со срединного и локтевого нервов и дистальная латентность и площадь ответа с малоберцового нерва. Более частое поражение сенсорных волокон при ОВДП по сравнению с ОМАН у взрослых описывается и в более ранних работах [17]. В нашей выборке выявлено, что при понижении на ранней стадии развития синдрома Гийена–Барре у детей амплитуды моторных ответов с рук и ног при сохранности нормальных показателей амплитуд сенсорных потенциалов действия можно предполагать наличие ОМАН. В случае снижения сенсорных ответов ниже нормальных показателей при сохранности амплитуд М-ответов можно предположить развитие ОВДП.

Как видно из полученных данных, между группами наблюдались достоверные отличия по показателю наличия либо отсутствия Н-рефлекса. У детей с синдромом Гийена–Барре он отсутствовал в 95 % случаев. Когда Н-рефлекс был сохранен, его латентность была удлинена и порог возникновения повышен. Это может отражать демиелинизирующее поражение с замедлением и дисперсией проведения по моторным путям, развивающееся на ранних стадиях данной формы полиневропатии. Сохранность Н-рефлекса только у одного пациента, проходившего исследование в наиболее ранний срок от развития симптомов, и полное его исчезновение у всех остальных указывают на то, что данный параметр ЭНМГ раньше всего реагирует на демиелинизирующее поражение периферических нервов. Полученные нами данные коррелируют со сведениями Dachy et al. [12] и не подтверждают описываемое Sun et al. [20] сохранение Н-рефлекса у детей на 7-е сутки от развития первых симптомов ОВДП.

Таким образом, отсутствие Н-рефлекса у детей с подозрением на полиневропатию может стать дополнительным критерием диагностики синдрома Гийена–Барре в педиатрической популяции.

Данные по реактивности невралной проводимости при ОВДП и корреляция их параметров с периодом восстановления ходьбы могут применяться для оценки реабилитационного потенциала у детей с этим заболеванием.

ВЫВОДЫ

1. Электронеуромиография может применяться для целей диагностики и прогнозирования течения различных форм синдрома Гийена–Барре у детей на всем протяжении развития этого состояния: в остром, подостром периодах и в периоде реконвалесценции.
2. Отсутствие Н-рефлекса у детей в первые 5 суток с момента развития симптомов острой полиневропатии может стать дополнительным критерием диагноза синдрома Гийена–Барре.
3. У детей в первые 10 суток острой полиневропатии Гийена–Барре значения амплитуды сенсорного потенциала срединного нерва $>8,9$ мкВ, сенсорного потенциала малоберцового нерва $>3,6$ мкВ, моторного потенциала малоберцового нерва $\leq 0,4$ мВ при сохранности нормальных значений скорости проведения по моторным волокнам указывают на наличие у пациента аксонального варианта синдрома Гийена–Барре — острой моторной аксональной невропатии.
4. Двигательные аксоны периферических нервов у детей в остром периоде и ранней реконвалесценции воспалительной демиелинизирующей полиневропатии резистентны к острой ишемии.
5. Прогностическими критериями исхода заболевания у детей от 7 до 17 лет с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией являются: реактивность невралной проводимости двигательных волокон локтевого нерва на 10-й минуте локальной ишемии $\leq 2,5\%$, амплитуда дистального М-ответа локтевого нерва $\leq 1,1$ мВ и дистального М-ответа срединного нерва $\leq 1,6$ мВ, оценка которых в остром периоде позволяет прогнозировать период восстановления ходьбы более 1 месяца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Гийена–Барре. – М., 2014. [Gusev EI, Gekht AB. Klinicheskie rekomendatsii po terapii sidroma Giyena-Barre. Moscow; 2014. (In Russ.)]
2. Екушева Е.В., Дамулин И.В. К вопросу о межполушарной асимметрии в условиях нормы и патологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 3. – С. 92–97. [Ekusheva EV, Damulin IV. The interhemispheric asymmetry in normalcy and pathology. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2014;114(3):92-97. (In Russ.)]
3. Живолупов С.А., Шапкова Е.Ю., Самарцев И.Н., Федоров К.В. Патогенез и новая стратегия в коррекции нарушений невралной проводимости при компрессионно-ишемических невропатиях (клиническое и экспериментальное исследование) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 8. – С. 41–50. [Zhivolupov SA, Shapkova EY, Samartsev IN, Fedorov KV. Pathogenesis and new strategy in treatment of neuronal conductivity impairments in compression-ischemic neuropathies: a clinical and experimental study. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2010;110(8):41-50. (In Russ.)]
4. Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Савина М.В. Клиническая электронеуромиография при нейроинфекциях у детей // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 2. – С. 34–37. [Komantsev VN, Skripchenko NV, Savina MV. Clinical electroneuromyography in neuroinfections in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2011;2(2):34-37. (In Russ.)]
5. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А., Гнедовская Е.В. Качество жизни и социальная адаптация пациентов, перенесших синдром Гийена–Барре // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 8. – С. 61–67. [Piradov MA, Suponeva NA, Grishina DA, Gnedovskaya EV. Quality of life and social adaptation of patients with Guillain-Barré syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2013;113(8):61-67. (In Russ.)]
6. Супонева Н.А., Мочалова Е.Г., Гришина Д.А., Пирадов М.А. Особенности течения СГБ в России: анализ 186 случаев // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – № 1. – С. 37–46. [Suponeva NA, Mochalova EG, Grishina DA, Piradov MA. The specific features of Guillain-Barré syndrome in Russia: Analysis of 186 cases. *Neuromuscular diseases*. 2014;(1):37-46. (In Russ.)]
7. Супонева Н.А., Шакарян А.К., Рахтеенко А.В., и др. Клинико-лабораторные характеристики, лечение и прогноз синдрома Гийена–Барре у детей // Детские инфекции. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 17–26. [Suponeva NA, Shakaryan AK, Rakhteenko AV, et al. Clinical and Laboratory Features, Treatment and Prognosis in Children with Guillain-Barré Syndrome. *Detskii Infektsii*. 2015;14(3):17-26. (In Russ.)]
8. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Синдром Гийена–Барре // Вестник Новосибирского государственного университета. – Серия «Биология, клиническая медицина». – 2009. – Т. 7. – № 4. – С. 163–169. [Schnaider NA, Kantimirova EA. Sindrom Giyena-Barre. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya "Biologiya, klinicheskaya meditsina"*. 2009;7(4):163-169. (In Russ.)]
9. Aminoff MJ. Electrodiagnosis in Clinical Neurology. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.
10. Baraba R, Sruk A, Sragalj L, et al. Electrophysiological findings in early Guillain-Barré syndrome. *Acta Clin Croat*. 2011;50(2):201-207.

11. Bostock H, Cikurel K, Burke D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve*. 1998;21(2):137-158. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199802)21:2<137::aid-mus1>3.0.co;2-c.
12. Dachy B, Deltenre P, Deconinck N, Dan B. The H reflex as a diagnostic tool for Miller Fisher syndrome in pediatric patients. *J Clin Neurosci*. 2010;17(3):410-411. doi: 10.1016/j.jocn.2009.06.014.
13. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early Electrodiagnostic Findings in Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol*. 2001;58(6):913. doi: 10.1001/archneur.58.6.913.
14. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Ann Neurol*. 1998;44(5):780-8. doi: 10.1002/ana.410440512.
15. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Oxford: Oxford University Press; 2013.
16. Koo YS, Shin HY, Kim JK, et al. Early Electrodiagnostic Features of Upper Extremity Sensory Nerves Can Differentiate Axonal Guillain-Barre Syndrome from Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *J Clin Neurol*. 2016;12(4):495-501. doi: 10.3988/jcn.2016.12.4.495.
17. Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, et al. Sensory nerve conduction in demyelinating and axonal Guillain-Barre syndromes. *Eur Neurol*. 2004;51(4):196-198. doi: 10.1159/000078485.
18. Rajabally YA, Hiew FL. Optimizing electrodiagnosis for Guillain-Barre syndrome: Clues from clinical practice. *Muscle Nerve*. 2017;55(5):748-751. doi: 10.1002/mus.25433.
19. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, et al. Guillain-Barre syndrome: clinical profile and management. *Ger Med Sci*. 2015;13:Doc16. doi: 10.3205/000220.
20. Sun RD, Fu B, Li C, et al. Role of nerve stimulation at Erb point in early diagnosis of Guillain-Barre syndrome in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17(7):683-686.
21. Vucic S, Cairns KD, Black KR, et al. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(10):2329-2335. doi: 10.1016/j.clinph.2004.05.009.
22. Ye Y, Zhu D, Wang K, et al. Clinical and electrophysiological features of the 2007 Guillain-Barre syndrome epidemic in northeast China. *Muscle Nerve*. 2010;42(3):311-314. doi: 10.1002/mus.21701.

◆ Информация об авторах

Владислав Борисович Войтенков — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел функциональных и лучевых методов диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург. E-mail: Vlad203@inbox.ru.

Наталья Викторовна Скрипченко — д-р мед. наук, администратор. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург. E-mail: snv@niidi.ru.

Андрей Васильевич Климкин — канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отдел функциональных и лучевых методов диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург. E-mail: klinkinpark@mail.ru.

Степан Григорьевич Григорьев — д-р мед. наук, научный сотрудник, научно-организационный отдел. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург. E-mail: gsg_rj@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vladislav B. Voitenkov — MD, PhD, Leading Scientist, Department of Clinical Neurophysiology. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Vlad203@inbox.ru.

Natalia V. Skripchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, CEO. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: snv@niidi.ru.

Andrey V. Klimkin — MD, PhD, Junior Researcher, Department of Clinical Neurophysiology. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: klinkinpark@mail.ru.

Stepan G. Grigoriyev — MD, PhD, Dr Med Sci, Researcher, Scientific Organizing Department. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gsg_rj@mail.ru.

DOI: 10.17816/PED9458-63

ДИАГНОСТИКА КОМБИНАЦИИ СИНДРОМА КОМПРЕССИИ ЧРЕВНОГО СТВОЛА И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

© С.Г. Баландов, Д.И. Василевский, А.М. Игнашов, К.А. Анисимова, Л.И. Давлетбаева
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Баландов С.Г., Василевский Д.И., Игнашов А.М., и др. Диагностика комбинации синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 58–63. doi: 10.17816/PED9458-63

Поступила в редакцию: 14.06.2018

Принята к печати: 09.08.2018

Синдром компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь являются достаточно распространенными среди населения экономически развитых стран патологическими состояниями. Однако частота комбинации данных заболеваний в популяции не изучена. До настоящего времени не сформированы представления о семиотике сочетания желудочно-пищеводного заброса и синдрома компрессии чревного ствола. Не разработаны подходы к диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развившейся на фоне хронической ишемии органов брюшной полости вследствие окклюзии чревного ствола. Имеющиеся в печати немногочисленные работы, посвященные данной тематике, ограничиваются небольшими сериями клинических наблюдений без детального осмысления проблемы и поиска ответов на перечисленные вопросы. В статье представлен анализ клинических проявлений и результатов инструментальных методов исследования 84 пациентов с сочетанием синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, проходивших лечение в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2011 по 2015 г. На основании проведенного исследования выделены основные симптомы, характерные для сочетания обоих заболеваний. Дана подробная характеристика основных способов аппаратной диагностики подобной комбинации патологических состояний. Представлен и обоснован практический алгоритм выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развившейся на фоне синдрома компрессии чревного ствола, позволяющий оптимизировать диагностический поиск и упростить выбор дальнейшей лечебной стратегии.

Ключевые слова: синдром компрессии чревного ствола; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; сочетание; диагностика; эзофагогастроскопия; спиральная компьютерная томография; ультразвуковое дуплексное сканирование; импеданс-рН-метрия.

THE DIAGNOSIS OF CELIAC TRUNK COMPRESSION SYNDROME COMBINED WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

© S.G. Balandov, D.I. Vasilevsky, A.M. Ignashov, K.A. Anisimova, L.I. Davletbaeva
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russia

For citation: Balandov SG, Vasilevsky DI, Ignashov AM, et al. The diagnosis of celiac trunk compression syndrome combined with gastroesophageal reflux disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):58-63. doi: 10.17816/PED9458-63

Received: 14.06.2018

Accepted: 09.08.2018

The celiac trunk compression syndrome and the gastroesophageal reflux disease are quite common pathological conditions in the population of economically developed countries. The frequency of combining and the semiotics of these illnesses has not been studied. There are no approaches to the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease, which developed on background of chronic ischemia of the abdominal cavity organs due to occlusion of the celiac trunk. Few papers devoted to this subject are limited to a small series of clinical observations without a detailed understanding of the problem and finding answers to these questions. The article presents an analysis of the clinical manifestations and results of instrumental diagnosis in 84 patients with a combination of the celiac trunk compression syndrome and the gastroesophageal reflux disease treated from 2011 to 2015 years. In this work the main symptoms characteristic of both diseases combination have been identified. A detailed description and characteristic of the basic methods of diagnostics are given. A practical algorithm for

the detection of gastroesophageal reflux disease links with the celiac trunk compression syndrome is presented and justified in approach.

Keywords: celiac trunk compression syndrome; gastroesophageal reflux disease; combination; diagnostics; esophagogastroscope; spiral computed tomography; ultrasonic duplex scanning; impedance of pH-metry.

ВВЕДЕНИЕ

Под синдромом компрессии чревного ствола понимается комплекс клинических симптомов и изменений, обусловленных хроническим нарушением кровообращения в висцеральных артериях и развитием ишемии непарных органов брюшной полости. Данное состояние, обусловленное сдавлением чревного ствола фиброзно измененными структурами чревного сплетения или срединной дугообразной связкой диафрагмы, было описано Р. Narjola в 1963 г. и независимо от него двумя годами позднее J. Dunbar [11, 13].

В настоящее время считается, что указанные изменения, являющиеся причиной развития синдрома компрессии чревного ствола, имеют врожденный характер, наследуются по аутосомно-доминантному типу и встречаются у 5–20 % людей. Однако симптомы редукции кровотока отмечаются лишь у каждого пятнадцатого индивидуума с отмеченными нарушениями анатомии. В популяции распространенность синдрома компрессии чревного ствола составляет 0,4 % [4, 6, 18].

Диссоциация между частотой встречаемости анатомических изменений и клинических проявлений данного состояния, по-видимому, обусловлена индивидуальными особенностями строения артериальных коллатералей и механизмами перераспределения кровообращения в органах брюшной полости [12, 16].

Под гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в настоящее время понимается комплекс симптомов или осложнений, возникающих вследствие заброса желудочного содержимого в пищевод. Основными механизмами развития данного патологического состояния являются нарушение барьерной функции гастроэзофагеального перехода, повышение давления в просвете желудка и угнетение сократительной активности пищевода [3].

Заболеваемость данной патологией жителей экономически развитых стран, включая Россию, составляет 10–20 %. Социальная значимость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни определяется ее распространенностью в популяции и высокой частотой развития осложнений: эрозивного эзофагита, стриктур, цилиндроклеточной метаплазии и аденокарциномы пищевода [1, 8, 17].

Диагностика синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной

болезни, как и любых других патологических состояний, основывается на их клинических проявлениях и данных инструментальных методов исследования.

Семиотика синдрома компрессии чревного ствола чрезвычайно разнообразна. Наиболее частыми симптомами являются хроническая боль в животе, диспепсические и нейровегетативные расстройства [2, 9].

Инструментальная диагностика синдрома компрессии чревного ствола основывается на данных ультразвукового дуплексного сканирования чревного ствола, брюшной аорты и верхней брыжеечной артерии, позволяющих выявить возможные нарушения гемодинамики в различные фазы дыхания. Методом подтверждения заболевания является мультиспиральная компьютерная ангиотомография, дающая возможность оценить степень окклюзии чревного ствола и тяжесть редукции кровотока в сосудах [10, 14].

Наиболее частые симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни представлены изжогой, регургитацией, дисфагией и болью за грудиной. Однако почти в половине случаев клинические проявления данного заболевания, как и синдрома компрессии чревного ствола, атипичны [7].

В инструментальной диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ведущее место занимает эзофагогастроскопия и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода. Дополнительным методом исследования, позволяющим подтвердить наличие патологии при атипичных проявлениях заболевания (в том числе внепищеводных), служит суточная импеданс-рН-метрия пищевода [3].

Частота развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при синдроме компрессии чревного ствола, особенности клинических проявлений инструментальной диагностики и тактики лечения подобного сочетания до настоящего времени практически не исследованы. Немногочисленные работы, посвященные данной тематике, ограничиваются небольшими сериями наблюдений без детального анализа перечисленных вопросов [15].

Распространенность в популяции обоих патологических состояний и недостаточная изученность проблемы определяют актуальность подробного исследования особенностей семиотики гастро-

эзофагеальной рефлюксной болезни, развившейся на фоне синдрома компрессии чревного ствола, а также разработки алгоритма диагностики подобного сочетания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска ответов на поставленные вопросы был проведен анализ результатов обследования и лечения 169 пациентов с синдромом компрессии чревного ствола, находившихся в клинике факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Российской Федерации в период с января 2011 по октябрь 2015 г.

Критерием включения пациентов в исследование был доказанный инструментальными методами синдром компрессии чревного ствола. Критериями исключения из анализа были перенесенные ранее онкологические заболевания, а также атеросклеротическое поражение брюшной части аорты и ее непарных висцеральных ветвей.

Мужчин среди пациентов с синдромом компрессии чревного ствола было 58 (34,3 %), женщин — 111 (65,7 %). Средний возраст пациентов составил 31,7 года.

Синдром компрессии чревного ствола был диагностирован на основании клинических данных и данных инструментальных методов исследования: ультразвукового дуплексного сканирования и компьютерной томографии в сосудистом режиме, прямой аортографии.

Ультразвуковое исследование чревного ствола и брыжеечных артерий выполняли всем 169 больным на диагностической системе General Electric Vivid 7 Dimension. Основными критериями компрессионного стеноза чревного ствола на выдохе являлись следующие показатели: диаметр сосуда — 1–3 мм; степень стеноза по диаметру артерии — 50 % и более; пиковая систолическая скорость кровотока — 2 м/с и более; расчетный градиент артериального давления — 15 мм рт. ст. и более.

Мультиспиральную компьютерную ангиографию выполняли 166 (98,2 %) из 169 больных на томографе Optima CT 66, брюшную аортоартериографию — пяти больным (2,9 %) на ангиографической системе Philips Allura Xper FD20.

Клиническую диагностику гастроэзофагеальной рефлюксной болезни осуществляли на основании рекомендаций и критериев Монреальского консенсуса (2005) [19].

Из методов инструментального подтверждения желудочно-пищеводного заброса были применены видеоэзофагогастродуоденоскопия, рентгенологи-

ческое исследование верхних отделов пищеварительного тракта с BaSO_4 , 24-часовая импеданс-pH-метрия пищевода. При необходимости проводили гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода.

Эзофагогастродуоденоскопию всем 169 больным выполняли на видеостойке Olympus CV 180 Evis Exerta II. Воспалительные изменения пищевода оценивали на основании Лос-Анджелесской классификации (1994) [5]. Для выявления цилиндроклеточной метаплазии при эндоскопическом осмотре прибегали к осмотру в режиме NBI и (или) с увеличением изображения (ZOOM). Тип метаплазии и наличие неоплазии определяли при гистологическом исследовании.

Рентгенографическое исследование проводили с помощью диагностической системы DIRA-RC-000-02UM.

Импеданс-pH-метрию выполняли с помощью системы «Гастроскан-ИА» зондом Zpil.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем 169 пациентам с подозрением на синдром компрессии чревного ствола в качестве скрининговых методов инструментального исследования применяли ультразвуковое дуплексное сканирование висцеральных артерий и эзофагогастродуоденоскопию.

При дуплексном сканировании чревного ствола гемодинамические проявления компрессионного стеноза были выявлены у 163 из 169 больных. Сомнительные критерии заболевания были отмечены у шести пациентов.

Для уточнения обнаруженных при ультразвуковом исследовании изменений и выявления возможного атеросклеротического поражения крупных непарных висцеральных сосудов брюшной аорты 166 (98,2 %) пациентам была выполнена мультиспиральная компьютерная ангиография. В связи с непереносимостью контрастных препаратов в 3 (1,8 %) случаях потребовалось проведение магнитно-резонансной ангиографии. У 5 (2,9 %) человек диагностические задачи были решены только с помощью прямой аортоартериографии.

В 84 (49,7 %) случаях у пациентов с синдромом компрессии чревного ствола отмечались клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В остальных 85 (50,3 %) случаях симптомов желудочно-пищеводного заброса не было.

При эзофагоскопии изменения слизистой оболочки пищевода были диагностированы у 63 (75 %) больных с проявлениями гастроэзофагеального рефлюкса. В двух из 63 случаев констатирована цилиндроклеточная метаплазия с замещением плоского эпителия пищевода желудочным.

У 49 (58,3 %) человек имели место легкие эрозивные изменения (стадия А-В), у 12 (14,3 %) — тяжелые (стадия С-Д).

У 21 (25 %) пациента с клиническими проявлениями желудочно-пищеводного заброса органических повреждений пищевода обнаружить не удалось. Наличие гастроэзофагеального рефлюкса у данной категории больных было подтверждено с помощью суточной импеданс-рН-метрии пищевода.

Анализ клинических проявлений комбинации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с синдромом компрессии чревного ствола и сопоставление их с данными инструментальных методов исследования позволили установить наиболее характерные симптомы подобного сочетания. Изжога отмечалась в 82 (97,6 %) случаях, боли в верхних отделах живота — в 84 (100 %). Болевой синдром усиливался после приема пищи в 94,1 % случаев, после физической нагрузки — в 48,8 %.

Исследование дало возможность создать и внедрить в клиническую практику ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» алгоритм диагностики сочетания синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Применение в повседневной лечебной деятельности разработанного алгоритма позволило упростить и систематизировать диагностический поиск у пациентов с синдромом компрессии чревного ствола с полиморфными клиническими проявлениями заболевания.

Алгоритм диагностики:

- 1) оценка клинических симптомов;
- 2) скрининговые методы инструментального исследования — дуплексное сканирование чревного ствола, ЭГДС;
- 3) уточняющие методы инструментального исследования — спиральная компьютерная томография с контрастированием непарных висцеральных артерий, импеданс-рН-метрия пищевода;
- 4) дополнительные методы исследования — катетерная ангиография, исследование моторной функции пищевода, исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода.

ВЫВОДЫ

Частота встречаемости, особенности семиотики и подходы к диагностике комбинации синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни до настоящего времени изучены недостаточно. Клинические проявления сочетания данных патологических состояний за-

частую полиморфны и атипичны. Наиболее характерными симптомами развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне синдрома компрессии чревного ствола являются изжога и боль в животе.

Скрининговыми методами диагностики комбинации данных состояний служат ультразвуковое дуплексное сканирование чревного ствола и эзофагогастроскопия. Уточняющими способами инструментального исследования при сочетании синдрома компрессии чревного ствола и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни должны быть мультиспиральная компьютерная ангиография висцеральных сосудов и импеданс-рН-метрия пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барретт Д.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и гастрит // Острая абдоминальная патология / Под ред. Д.М. Клайна, Л.Г. Стед. — М.: БИНОМ, 2014. — С. 90–95. [Barrett DM. Gastroesophageal reflux disease and gastritis. In: Abdominal emergencies. Ed by D.M. Cline, L.G. Stead. Moscow: BINOM; 2014. P. 90-95. (In Russ.)]
2. Белякин С.А., Кохан Е.П., Мироненко Д.А. Хроническая абдоминальная ишемия: монография. — М.: БИНОМ, 2014. [Belyakin SA, Kokhan EP, Mironenko DA. Khronicheskaya abdominal'naya ishemiya: monografiya. Moscow: BINOM; 2014. (In Russ.)]
3. Василевский Д.И., Кулагин В.И. Хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Под ред. С.Ф. Багненко. — М.: СИМК, 2015. [Vasilevskiy DI, Kulagin VI. Khirurgicheskoe lechenie gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni. Ed by, S.F. Bagnenko. Moscow: SIMK; 2015. (In Russ.)]
4. Власова М.И. Хирургическая анатомия чревного сплетения и обоснование техники декомпрессии чревного ствола при его экстравазальном стенозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. [Vlasova MI. Khirurgicheskaya anatomiya chrevnogo spleteniya i obosnovanie tekhniki dekompressii chrevnogo stvola pri ego ekstravazal'nom stenose. [dissertation] Saint Petersburg; 2000. (In Russ.)]
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2017. — Т. 27. — № 4. — С. 75–95. [Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2017;27(4):75-95. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.

6. Игнашов А.М. Клиника, диагностика и хирургическое лечение стеноза чревного ствола: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М.; Л., 1981. [Ignashov AM. Klinika, diagnostika i khirurgicheskoye lecheniye stenoza chrevnogo stvola. [dissertation] Moscow; Leningrad; 1981. (In Russ.)]
7. Кубышкин В.А., Шумкина Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. И.И. Затевакина, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 334–346. [Kubyshkin VA, SHumkina LV. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni'. In: Abdominal'naya khirurgiya. Natsional'noye rukovodstvo: kratkoye izdaniye. Ed by I.I. Zatevakhin, A.I. Kiriyenko, V.A. Kubyshkin. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 334–346. (In Russ.)]
8. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 6. – С. 4–12. [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Mnogotsentrovoye issledovaniye "Epidemiologiya gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni v Rossii" (MEGRE): pervyye itogi. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009;(6):4–12. (In Russ.)]
9. Поташов А.М., Князев М.Д., Игнашов А.М. Ишемическая болезнь органов пищеварения. – Л.: Медицина, 1985. [Potashov AM, Knyazev MD, Ignashov AM. Ishemicheskaya bolezni' organov pishchevareniya. Leningrad: Meditsina; 1985. (In Russ.)]
10. Armstrong PA. Vascular Laboratory: Arterial Duplex Scanning. In: Rutherford's Vascular Surgery. Ed by J.L. Cronenwett, K.W. Johnston. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. P. 235-255.
11. Dunbar JD, Molnar W, Beman FF, Marable SA. Compression of the Celiac Trunk and Abdominal Angina. *Am J Roentgenol*. 1965;95(3):731-744. doi: 10.2214/ajr.95.3.731.
12. Duncan AA. Clinical Presentation and Diagnostic Considerations. In: Mesenteric Vascular Disease. Current Therapy. Ed by G.S. Oderich. New York: Springer; 2015. P. 349-355.
13. Harjola PT. A Rare Obstruction of the Coeliac Artery. Report of a Case. *Ann Chir Gynaecol Fenn*. 1963;52:547-550.
14. Huber TS. Mesenteric vascular disease: Chronic Ischemia. In: Rutherford's Vascular Surgery. Ed by J.L. Cronenwett, K.W. Johnston. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. P. 2273-2288.
15. di Libero L, Varricchio A, Tartaglia E, et al. Laparoscopic treatment of celiac axis compression syndrome (CACS) and hiatal hernia: Case report with bleeding complications and review. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(10):882-885. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.06.021.
16. Lindner HH. A Clinicoanatomical Study of the Arcuate Ligament of the Diaphragm. *Arch Surg*. 1971;103(5):600. doi: 10.1001/archsurg.1971.01350110102016.
17. Mattioli S. Gastroesophageal Reflux Disease. In: ESTS Textbook of Thoracic Surgery. Ed by S. Mattioli, J. Kuzdra. Krakow: Medycyna Praktyczna; 2015. P. 499-521.
18. Rongies-Kosmol M, Jakimowicz T. Celiac artery compression syndrome. Mini-review. *Acta Angiol*. 2015;21(1):21-24. doi: 10.5603/aa.2015.0005.
19. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-1920; quiz 1943. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.

◆ Информация об авторах

Станислав Георгиевич Баландов — врач-хирург, заведующий, хирургическое отделение № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: stasbal@gmail.com.

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

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

◆ Information about the authors

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

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

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

◆ Информация об авторах

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

Лейсан Индусовна Давлетбаева — ординатор, кафедра госпитальной хирургии № 2 с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.

◆ Information about the authors

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

Leysan I. Davletbaeva — Resident of the Department of Hospital Surgery No 2 with a Clinic. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.

ЖЕЛУДОК КАК ОРГАН-МИШЕНЬ ЦЕЛИАКИИ

© В.П. Новикова¹, Н.С. Шаповалова¹, М.О. Ревна¹, В.Ф. Мельникова¹, С.В. Лапин²,
В.И. Гусева², О.П. Гурина¹, Е.А. Деметьева¹, К.А. Кликунова¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Ревна М.О., и др. Желудок как орган-мишень целиакии // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 64–72. doi: 10.17816/PED9464-72

Поступила в редакцию: 01.06.2018

Принята к печати: 02.08.2018

Целью данного исследования было изучить особенности хронического гастрита у детей с целиакией.

Материалы и методы. Были обследованы 176 детей с хроническим гастритом (ХГ) в возрасте от 3 до 16 лет. Группа I – дети с ХГ и впервые выявленной целиакией, не соблюдающие безглютеновую диету (БГД), – 58 человек; группа II – дети с ХГ и целиакией, находящиеся на БГД, – 49 детей; группа III – сравнения – 69 детей с ХГ и исключенной целиакией. Обследование включало серологическое, морфологическое исследования для подтверждения или исключения целиакии. Выполнено гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ), определение антипариетальных антител (АПА) методами нРИФ и ИФА: антитела к фактору Кастла и к H⁺/K⁺-АТФазе. **Результаты.** У большинства пациентов во всех группах диагностировано наличие *H. pylori*, аутоантитела к СОЖ обнаружены у каждого десятого пациента в группах I и III и не встречались в группе II. В группе II статистически значимо чаще этиология гастрита оставалась неустановленной. Эндоскопически СОЖ в группах I и II чаще оставалась неизменной. По данным морфологического исследования в группах I и II патологический процесс чаще был локализован в теле желудка, а в группе III – в антральном отделе. Аутоиммунный гастрит представлен в группах без статистически значимой разницы. **Заключение.** Хронический гастрит является частой коморбидной патологией при целиакии, АИГ также нередко встречается у таких пациентов. Данные эндоскопии у детей вне зависимости от соблюдения диеты не отражают полной картины ХГ. Всем детям с целиакией независимо от соблюдения БГД рекомендован забор биоптатов СОЖ при выполнении ФЭГДС для гистологического исследования с целью исключения ХГ, а при выявлении атрофических изменений СОЖ – определение антипариетальных антител.

Ключевые слова: целиакия; аутоиммунный гастрит; антипариетальные антитела; дети.

THE STOMACH AS THE TARGET ORGAN OF CELIAC DISEASE

© V.P. Novikova¹, N.S. Shapovalova¹, M.O. Revnova¹, V.F. Melnikova¹, S.V. Lapin², V.I. Guseva²,
O.P. Gurina¹, E.A. Dementieva¹, K.A. Klikunova¹

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

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russia

For citation: Novikova VP, Shapovalova NS, Revnova MO, et al. The stomach as the target organ of celiac disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):64-72. doi: 10.17816/PED9464-72

Received: 01.06.2018

Accepted: 02.08.2018

The aim of this study was to observe the features of chronic gastritis in children with celiac disease (CD).

Materials and methods. 176 children with chronic gastritis (CG) aged from 3 to 16 years were examined. Group I consisted 58 children with CG and newly diagnosed CD not adherent to the gluten-free diet (GFD), group II consisted 49 children with CG and CD, adherent to the GFD. In the group III of comparisons were 69 children with CG and excluded CD. The examination included serological, morphological methods to confirm or exclude CD. The histological examination of the biopsy specimens of the gastric mucosa, the determination of antiparietal antibodies by the method of iIFR and ELISA (antibodies to Castle's intrinsic factor and Anti-H⁺/K⁺ ATPase antibodies) were carried out. **Results.** *Helicobacter pylori* infection was diagnosed in vast majority of patients in all groups. Autoantibodies to the gastric mucosa were found in every tenth patient in groups I and III, and did not occur in group II. In group II statistically significant the etiology of gastritis remained not determined. Endoscopically the gastric mucosa in groups I and II often remained intact.

According to the morphological study in groups I and II, the pathological process was more often localized in the body of the stomach, and in group III in the antrum. Autoimmune gastritis is presented in groups without a statistically significant difference. **Conclusion.** Chronic gastritis is a frequent co-morbid pathology in CD, and it is also not uncommon in these patients. Data of endoscopy in children, regardless of diet, does not reflect the complete picture of CG. All children with CD, regardless of compliance with GFD, are recommended to take biopsy specimens of the gastric mucosa for histological examination in order to exclude CG, and in case of detecting atrophic changes in the gastric mucosa to define the antiparietal antibodies.

Keywords: celiac disease; autoimmune gastritis; anti-parietal cell antibodies; children.

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия — это системное аутоиммунное заболевание, индуцированное нарушением толерантности к глютену и развивающееся у генетически предрасположенных лиц [4, 8]. Встречаясь с частотой приблизительно 1:100 среди населения западного мира, она входит в число самых распространенных аутоиммунных заболеваний [16]. В настоящее время целиакия не рассматривается как патология, поражающая исключительно тонкую кишку; это отражают ее современные определения.

Спектр клинической манифестации обширен и включает как классическую форму с мальабсорбцией, так и атипичную с внекишечными симптомами. Доказано, что атипичные и «молчаливые» формы встречаются значительно чаще, чем типичные [5]. Кроме того, в аутоиммунный процесс вовлекается множество органов и систем как за счет общих генетических механизмов развития других аутоиммунных заболеваний, так и за счет внекишечных депозитов собственных антител к тканевой трансглутаминазе (tTG) в лимфатических узлах, печени, мышцах и других органах [10, 15]. Хорошо изучено сочетание целиакии с сахарным диабетом 1-го типа и аутоиммунным тиреоидитом [4], с нарушением репродуктивной функции у женщин [2].

Несравнимо меньшее число работ посвящено ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Первичный билиарный цирроз встречается при целиакии в 3 % случаев [6, 9], что превосходит популяционный риск в 20 раз [11, 12]. Распространенность целиакии среди больных с аутоиммунным гепатитом достигает 6 % [20], а гепатит среди больных целиакией составляет около 2 % [19]. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) демонстрирует ассоциацию с целиакией в 3 % случаев [17], а четырехкратно повышенный риск целиакии в сравнении с популяционным у больных ПСХ сохраняется даже при исключении воспалительных заболеваний кишечника [12]. До 15 % пациентов с микроскопическим (лимфоцитарным) колитом (МК) страдают целиакией [14]. При этом распространенность МК

среди больных целиакией достигает 4 %, превосходя популяционный риск в 70 раз [7, 18].

В настоящее время исследователи обратили внимание на хронический гастрит как коморбидную патологию при целиакии [1, 3], однако данных о распространенности аутоиммунного гастрита (АИГ) среди больных с целиакией нет.

Цель исследования — изучить особенности хронического гастрита у детей с целиакией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 176 детей с хроническим гастритом (ХГ) в возрасте от 3 до 16 лет. Первую группу составили 58 детей с ХГ и впервые выявленной целиакией, не соблюдающие безглютеновую диету (БГД), во вторую группу вошли 49 детей с ХГ и целиакией, находящиеся на БГД. Группу сравнения (группа III) составили 69 детей с ХГ без целиакии.

Все пациенты обследованы по единому протоколу. Диагноз целиакии устанавливали на основании Федеральных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с целиакией¹ и Руководства по целиакии ESPHAN от 2012 г. [8]: проводили анализ клинико-анамнестических данных, учитывали наличие положительных специфических антител к деамидированным пептидам глиадина (IgG, IgA), к тканевой трансглутаминазе-2 (IgG, IgA). При необходимости больным определяли также антиэндомизийные антитела и уровень общего IgA. Всем пациентам выполняли морфометрическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Обнаружение атрофии в степени не менее чем Marsh 3a свидетельствовало в пользу целиакии. У всех обследованных было выполнено HLA-генотипирование для обнаружения ассоциированных с целиакией генов *DQ2* и *DQ8*.

Диагноз ХГ всем участникам исследования был верифицирован морфологически. Биоптаты слизистой оболочки фундального и антрального отде-

¹ Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. Целиакия у детей. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2016. – С. 43.

лов желудка получены при ФЭГДС, проводимой аппаратом Evis Exera 2 OLYMPUS типа HGi 180 (Япония) по стандартной методике. Эндоскопическую и гистологическую оценку слизистой оболочки желудка осуществляли по Сиднейской системе. Диагностику хеликобактериоза всем пациентам проводили уреазным хелпил-тестом (ООО «АМА», Санкт-Петербург, Россия).

С целью диагностики аутоиммунного гастрита у 45 детей определяли антипариетальные антитела PCA IgG методом непрямой иммунофлуоресценции (ИРИФ) при помощи наборов реагентов EUROIMMUN IIFT EUROPLUS™ Stomach (Monkey) фирмы EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG (Германия). Нормальное значение титра 1 — <40. Исследование проводили на специализированном микроскопе для иммунофлуоресцентных исследований EUROStar II фирмы EUROIMMUN AG (Германия). Антитела (IgG) к H⁺/K⁺-АТФазе париетальных клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ) обнаружены у 58 детей в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) при помощи стандартных наборов ORGENTEC Anti-Parietal Cell (H⁺/K⁺-ATPase), ORGenTec Diagnostika (Германия) (отрицательный результат — 0–10 Ед/мл, положительный — >10 Ед/мл). Антитела (IgG) к внутреннему фактору Кастла определяли в плазме крови методом им-

муноферментного анализа (ИФА, ELISA) на стандартном фотометре с помощью наборов фирмы EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG (Германия) у 140 детей. Согласно инструкции отрицательный результат составляет 0–20 RU/ml, положительный — >20 RU/ml.

Статистический анализ произведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Средний уровень антител рассчитывали с 95 % доверительным интервалом, с указанием верхней и нижней границ, медианы, среднеквадратичного отклонения. Для сравнения средних применяли *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок (значимость двусторонняя, $p < 0,05$). Учитывали критерий равенства дисперсий Ливиния и критерии нормального распределения Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для анализа эндоскопического и морфологического исследований в группах использовали точный критерий Фишера (значимость $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этиология хронического гастрита в исследуемых группах представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, основным этиологическим фактором хронического гастрита у детей во всех группах являлась хеликобактерная инфекция. Дуоденогастральный рефлюкс, как самостоя-

Таблица 1 (Table 1)

Этиология хронического гастрита в исследуемых группах
Etiology of chronic gastritis in the studied groups

Группы / Groups	n (%)			
	I группа / I group (n = 58)	II группа / II group (n = 49)	III группа / III group (n = 69)	<i>p</i> Точный критерий Фишера / Fisher's exact test
	<i>P</i> ₁	<i>P</i> ₂	<i>P</i> ₃	
Хеликобактерная инфекция / Helicobacter infection	37 63,8 %	26 53,1 %	47 68,1 %	<i>p</i> _{1,2} = 0,00 <i>p</i> _{1,3} = 0,00 <i>p</i> _{2,3} = 0,35
Аутоантитела к слизистой оболочке желудка / Autoanti- bodies to the stomach mucous membrane	7 12,1 %	0 0 %	7 10,1 %	<i>p</i> _{1,2} = 0,01 <i>p</i> _{1,3} = 0,8 <i>p</i> _{2,3} = 0,01
НР ⁺ -аутоантитела к слизи- стой оболочке желудка / НР ⁺ Autoantibodies to the stomach mucous membrane	2 3,4 %	0 0 %	2 2,9 %	<i>p</i> _{1,2} = 0,14 <i>p</i> _{1,3} = 0,91 <i>p</i> _{2,3} = 0,18
Рефлюкс НР ⁻ / НР-reflux	3 5,17 %	3 6,1 %	4 5,8 %	<i>p</i> _{1,2} = 0,94 <i>p</i> _{1,3} = 0,91 <i>p</i> _{2,3} = 0,96
Этиология хронического гастрита не установлена / Not determined	9 15,6 %	20 40,8 %	9 13,1 %	<i>p</i> _{1,2} = 0,03 <i>p</i> _{1,3} = 0,78 <i>p</i> _{2,3} = 0,01

Таблица 2 (Table 2)

Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки желудка в исследуемых группах
Endoscopic characteristics of the gastric mucosa in the studied groups

Группы / Groups	n (%)			p Точный критерий Фишера / Fisher's exact test
	I группа / I group (n = 58)	II группа / II group (n = 49)	III группа / III group (n = 69)	
	p ₁	p ₂	p ₃	
Норма / Normal	23 39,7 %	26 53,1 %	0 0 %	p _{1,2} = 0,00 p _{1,3} = 0,00 p _{2,3} = 0,35
Поверхностный фундальный гастрит / Superficial fundal gastritis	2 3,4 %	2 4,1 %	4 5,8 %	p _{1,2} = 1,000 p _{1,3} = 0,687 p _{2,3} = 1,000
Поверхностный антральный гастрит / Superficial antral gastritis	23 39,7 %	6 12,2 %	37 53,6 %	p _{1,2} = 0,002 p _{1,3} = 0,153 p _{2,3} = 0,000
Нодулярный антральный гастрит / Nodular antral gastritis	3 5,2 %	4 8,2 %	6 8,7 %	p _{1,2} = 0,700 p _{1,3} = 0,507 p _{2,3} = 1,000
Поверхностный пангастрит / Superficial pangastritis	6 10,3 %	9 18,4 %	18 26,1 %	p _{1,2} = 0,272 p _{1,3} = 0,039 p _{2,3} = 0,379
Атрофический гастрит / Atrophic gastritis	0 0,0 %	0 0,0 %	2 2,9 %	p _{1,3} = 0,500 p _{2,3} = 0,510
Эрозивный гастрит / Erosive gastritis	1 1,7 %	1 2,0 %	1 1,4 %	p _{1,2} = 1,000 p _{1,3} = 1,000 p _{2,3} = 1,000
Полип желудка / Polyp of the stomach	0 0,0 %	1 2,0 %	1 1,4 %	p _{1,2} = 0,458 p _{1,3} = 1,000 p _{2,3} = 1,000

тельная причина ХГ, наблюдался редко. Повышенный уровень аутоантител к СОЖ одинаково часто встречался в группе детей с впервые выявленной целиакией и ХГ, а в группе больных с целиакией на диете не встречался ни у одного больного. При соблюдении БГД достоверно чаще этиология гастрита оставалась неустановленной.

Главной эндоскопической особенностью среди пациентов с целиакией (группы I и II), в отличие от группы сравнения, стала неизменная СОЖ. В группе 3 чаще всего наблюдался поверхностный антральный гастрит. Данные представлены в табл. 2.

Моторные нарушения, такие как недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс, наблюдались без статистической разницы между группами. Данные представлены в табл. 3.

По данным морфологического исследования патологический процесс в слизистой оболочке тела желудка чаще наблюдался в I и II группах при целиакии, а поражение антрального отдела было

более характерно для ХГ. Хронический активный пангастрит был распространен во всех группах без статистически значимой разницы. Хронический неактивный гастрит чаще выявлялся в группе I, чем в группе III. Данные представлены в табл. 4.

Средний уровень антипариетальных аутоантител для метода ИФА во всех трех группах был одинаковым, без статистически значимой разницы. Данные представлены в табл. 5.

В то же время частота выявления повышенного уровня антипариетальных аутоантител в исследуемых группах была различна. Данные представлены в табл. 6.

Как следует из таблицы, антитела к париетальным клеткам желудка чаще всего обнаруживали у больных с впервые установленной целиакией, в то время как среди больных на диете не было выявлено ни одного пациента с положительной реакцией на антипариетальные аутоантитела.

Среди всех обследованных больных было выявлено 14 позитивных пациентов по наличию антипариетальных аутоантител (АПА). Среди

Таблица 3 (Table 3)

Эндоскопическая характеристика моторной функции желудка в исследуемых группах
Endoscopic characteristic of gastric motor function in the studied groups

Группы / Groups	n (%)			p Точный критерий Фишера / Fisher's exact test
	I группа / I group (n = 58)	II группа / II group (n = 49)	III группа / III group (n = 69)	
	p ₁	p ₂	p ₃	
Недостаточность кардии / Insufficiency of cardia	1 1,7 %	4 8,2 %	7 10,1 %	p _{1,2} = 0,177 p _{1,3} = 0,070 p _{2,3} = 1,000
Гастроэзофагеальный рефлюкс / Gastroesophageal reflux	4 6,9 %	5 10,2 %	8 11,6 %	p _{1,2} = 0,729 p _{1,3} = 0,544 p _{2,3} = 1,000
Дуоденогастральный реф- люкс / Duodenogastric reflux	6 10,3 %	2 4,1 %	12 17,4 %	p _{1,2} = 0,285 p _{1,3} = 0,313 p _{2,3} = 0,041
Нормальная моторика / Normal motor function	48 82,8 %	42 85,7 %	50 72,5 %	p _{1,2} = 0,793 p _{1,3} = 0,205 p _{2,3} = 0,115

Таблица 4 (Table 4)

Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка в исследуемых группах
Morphological characteristics of the gastric mucosa in the studied groups

Группы / Groups	n (%)			p Точный крите- рий Фишера / Fisher's exact test
	I группа / I group (n = 58)	II группа / II group (n = 49)	III группа / III group (n = 69)	
	p ₁	p ₂	p ₃	
Хронический неактивный пангастрит / Chronic inactive pangastritis	36 62,1 %	28 57,1 %	25 36,2 %	p _{1,2} = 0,68 p _{1,3} = 0,04 p _{2,3} = 0,1
Хронический активный пангастрит / Chronic active pangastritis	12 21,1 %	7 14,3 %	19 27,5 %	p _{1,2} = 0,48 p _{1,3} = 0,55 p _{2,3} = 0,19
Хронический активный гастрит тела желудка / Chronic active gastritis in the body of stomach	1 1,7 %	0 0 %	0 0 %	p _{1,2} = 0,3 p _{1,3} = 0,3
Хронический неактивный гастрит тела желудка / Chronic inactive gastritis in the body of stomach	0 0 %	4 8,7 %	0 0 %	p _{1,2} = 0,02 p _{2,3} = 0,02
Хронический неактивный антральный га- стрит / Chronic inactive antral gastritis	4 6,9 %	3 6,1 %	1 1,4 %	p _{1,2} = 0,9 p _{1,3} = 0,24 p _{2,3} = 0,3
Хронический активный антральный гастрит / Chronic active antral gastritis	4 6,9 %	3 6,1 %	20 29 %	p _{1,2} = 0,9 p _{1,3} = 0,02 p _{2,3} = 0,01
Хронический активный антральный гастрит и хронический неактивный гастрит тела желудка / Chronic active antral gastritis and chronic inactive gastritis in the body of stomach	0 0 %	0 0 %	4 5,8 %	p _{1,3} = 0,06 p _{2,3} = 0,06
Хронический активный гастрит тела желуд- ка и хронический неактивный антральный гастрит / Chronic active gastritis in the body of stomach and chronic inactive antral gastritis	1 1,7 %	4 8,2 %	0 0 %	p _{1,2} = 0,21 p _{1,3} = 0,3 p _{2,3} = 0,002

Таблица 5 (Table 5)

Средний уровень антипариетальных аутоантител в исследуемых группах
The average level of antiparietal autoantibodies in the studied groups

Группы Groups	I группа / I group	II группа / II group	III группа / III group	p t -критерий Стьюдента / Student's t -test
Антитела к фактору Кастла / <i>Antibodies to Castle's intrinsic factor</i>				
Среднее значение / <i>Average value</i>	4,0353	3,1215	8,0258	$p_{1,2} = 0,347$ $p_{1,3} = 0,464$ $p_{2,3} = 0,368$
Нижняя граница / <i>Lower bound</i>	2,5298	1,8327	−1,3677	
Верхняя граница / <i>Upper bound</i>	5,5409	4,4102	17,4193	
Медиана / <i>Median</i>	2,4485	2,3700	2,3880	
Среднеквадратичное отклонение / <i>Standard deviation</i>	3,72735	3,19066	27,34546	
Антитела к H ⁺ /K ⁺ -АТФазе / <i>Anti-H⁺/K⁺-ATPase antibodies</i>				
Среднее значение / <i>Average value</i>	16,2538	1,4625	4,7470	$p_{1,2} = 0,352$ $p_{1,3} = 0,213$ $p_{2,3} = 0,655$
Нижняя граница / <i>Lower bound</i>	−2,6066	0,4039	1,1093	
Верхняя граница / <i>Upper bound</i>	35,1141	3,3289	8,3846	
Медиана / <i>Median</i>	1,9300	1,0150	1,4600	
Среднеквадратичное отклонение / <i>Standard deviation</i>	35,39445	1,17296	10,25888	

Таблица 6 (Table 6)

Частота выявления повышенного уровня антипариетальных аутоантител в исследуемых группах
The frequency of elevated levels of antiparietal antibodies in the studied groups

Группы / Groups	n (%)			p Точный критерий Фишера / Fisher's exact test
	I группа / I group	II группа / II group	III группа / III group	
	p_1	p_2	p_3	
Антитела к фактору Кастла, IgG / Antibodies to Castle's intrinsic factor, IgG	$n = 42$	$n = 30$	$n = 68$	$p_{1,2} = 0,08$ $p_{1,3} = 0,95$ $p_{2,3} = 0,1$
	2 4,76 %	0 0 %	3 4,4 %	
Антитела к H ⁺ /K ⁺ -АТФазе, IgG / Anti-H ⁺ /K ⁺ -ATPase antibodies, IgG	$n = 18$	$n = 7$	$n = 33$	$p_{1,2} = 0,00$ $p_{1,3} = 0,28$ $p_{2,3} = 0,01$
	4 22,2 %	0 0 %	4 12,1 %	
PCA IgG	$n = 10$	$n = 7$	$n = 28$	$p_{1,2} = 0,01$ $p_{1,3} = 0,01$
	1 10 %	0 0 %	0 0 %	

этих пациентов «классический» аутоиммунный гастрит (атрофия СОЖ, наличие АПА, отсутствие хеликобактериоза) установлен только у 5 пациентов. Частота «классического» аутоиммунного гастрита в обследованных группах отображена на рис. 1.

АИГ представлен в группах без статистически значимой разницы: $p_{1,2} = 0,14$; $p_{1,3} = 0,85$; $p_{2,3} = 0,1$.

Главной эндоскопической особенностью детей с целиакией стала более частая демонстрация неизменной слизистой оболочки желудка, притом что у всех детей морфологически был выявлен ХГ. Особенно много таких детей было в группе с со-

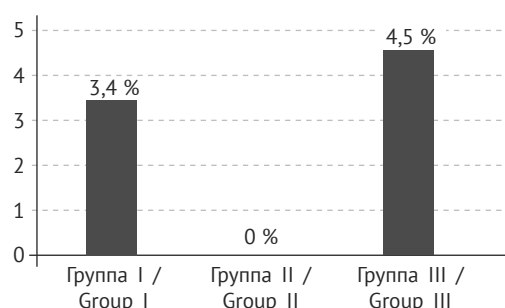


Рис. 1. Частота «классического» аутоиммунного гастрита в обследованных группах

Fig. 1. Frequency of "classical" autoimmune gastritis in the examined groups

блюдением безглютеновой диеты. Кроме того, по данным ФЭГДС случаи фундального гастрита были единичными, в то время как морфологически воспалительные изменения в фундальном отделе наблюдались значительно чаще как в структуре пангастрита, так и изолированно. Аутоиммунный гастрит диагностировался при наличии АПА и атрофии СОЖ, преимущественно не сочетался с хеликобактерной инфекцией, таким образом, был представлен в классической форме и распространен в группах без статистически значимой разницы. Также мы наблюдали пациентов с АПА при отсутствии атрофии СОЖ и *H. pylori*, что требует дообследования для исключения доатрофической стадии АИГ.

Среди детей с целиакией, соблюдающих БГД, мы не обнаружили АПА. В настоящее время предполагается протективное действие БГД по отношению к коморбидным аутоиммунным заболеваниям [9]. Однако у детей на БГД наблюдалось активное воспаление в теле желудка, что требует дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные эндоскопии у детей с целиакией вне зависимости от соблюдения диеты не отражают полной картины ХГ. Всем детям с целиакией независимо от соблюдения безглютеновой диеты рекомендован забор биоптатов слизистой оболочки желудка при выполнении ФЭГДС для гистологического исследования с целью исключения ХГ, а при выявлении атрофических и воспалительных изменений СОЖ — определение антипариетальных антител для верификации аутоиммунного гастрита. Отсутствие АПА среди детей с целиакией, соблюдающих БГД, может быть связано с протективным действием диеты при аутоиммунном гастрите. Таким образом, у большей части детей с целиакией, соблюдающих БГД, остается неясной этиология гастрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азанчевская С.В., Аничков Н.М., Иванова В.Ф., и др. Связь морфологических особенностей париетальных клеток желудка с концентрацией аутоантител к H^+/A^+ -АТФазе при хроническом гастрите // Архив патологии. – 2009. – Т. 71. – № 1. – С. 18–22. [Azanchevskaya SV, Anichkov NM, Ivanova VF, et al. Svyaz' morfologicheskikh osobennostey parietal'nykh kletok zheludka s kontsentratsiyey autoantitel k H^+/A^+ -ATFaze pri khronicheskom gastrite. *Arkh Patol.* 2009;71(1):18-22. (In Russ.)]
2. Новикова В.П., Абдул-заде И.Э., Гуркин Ю.А., и др. К вопросу об аутоиммунном оофорите при целиакии у подростков и взрослых // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2. – № 2–3. – С. 236–237. [Novikova VP, Abdul-zade IE, Gurkin YA, et al. K voprosu ob autoimmunnom ooforite pri tseliakii u podrostkov i vzroslykh. *Russ J Immunol.* 2008;2(2-3): 236-237. (In Russ.)]
3. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., и др. Распространенность аутоиммунного гастрита у детей с целиакией по данным ИФА и реакции непрямой иммунофлюоресценции // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 55–56. [Revnova MO, Novikova VP, Shapovalova NS, et al. Rasprostranennost' autoimmunного gastrita u detey s tseliakiey po dannym IFA i reaktsii nepryamoy immunofluorescensii. *Problems of pediatric nutritiology.* 2017;15(2):55-56. (In Russ.)]
4. Ревнова М.О., Шаповалова Н.С. Целиакия как аутоиммунное заболевание // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13. – № 3. – С. 33–39. [Revnova MO, Shapovalova NS. Coeliac disease as an autoimmune disease. *Problems of pediatric nutritiology.* 2015;13(3):33-39. (In Russ.)]
5. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):121-126. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83.
6. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, et al. Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult coeliac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis.* 2002;34(4):258-261. doi: 10.1016/s1590-8658(02)80145-1.
7. Green PH, Yang J, Cheng J, et al. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1210-1216. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.011.
8. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
9. Kington JGC, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut.* 1998;42(1):120-122. doi: 10.1136/gut.42.1.120.
10. Korponay-Szabo IR. *In vivo* targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac auto-antibodies. *Gut.* 2004;53(5):641-648. doi: 10.1136/gut.2003.024836.
11. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(4):401-405. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02328.x.
12. Ludvigsson JF, Elfstrom P, Broome U, et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-

- based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1): 63-69 e61. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.034.
13. Maksimović J, Djurić Z. The Association of Celiac Disease with Other Autoimmune Diseases in Children. *Facta Universitatis, Series: Medicine and Biology*. 2017;023. doi: 10.22190/fumb170707009m.
 14. Matteoni CA, Goldblum JR, Wang N, et al. Celiac Disease Is Highly Prevalent in Lymphocytic Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32(3):225-227. doi: 10.1097/00004836-200103000-00009.
 15. Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L, et al. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid*. 2008;18(11):1171-1178. doi: 10.1089/thy.2008.0110.
 16. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27-38. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27.
 17. Schrumpf E, Abdelnoor M, Fausa O, et al. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 1994;21(6):1061-1066. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80618-x.
 18. Stewart M, Andrews CN, Urbanski S, et al. The association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1340-1349. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04666.x.
 19. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):663-670. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828dc5c5.
 20. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal*. 2005;19(1):6-10. doi: 10.1002/jcla.20047.

◆ Информация об авторах

Валерия Павловна Новикова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Наталья Сергеевна Шаповалова — мл. науч. сотрудник, научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: natasunday@mail.ru.

Мария Олеговна Ревнова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра поликлинической педиатрии им. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: natasunday@mail.ru.

Валентина Филипповна Мельникова — д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: rrm99@mail.ru.

Сергей Владимирович Лапин — канд. мед. наук, доцент, заведующий, лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: svlapin@mail.ru.

Вероника Игоревна Гусева — врач-лаборант, лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nika_pion@mail.ru.

◆ Information about the authors

Valeria P. Novikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: novikova-vp@mail.ru.

Natalia S. Shapovalova — Junior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: natasunday@mail.ru.

Maria O. Revnova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, AF Tour Department of Outpatient Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: natasunday@mail.ru.

Valentina F. Melnikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rrm99@mail.ru.

Sergey V. Lapin — MD, PhD, Associate Professor, Head, Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: svlapin@mail.ru.

Veronika I. Guseva — Laboratory Doctor, Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nika_pion@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Ольга Петровна Гурина — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Елена Александровна Дементьева — мл. науч. сотрудник, научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Ксения Алексеевна Кликунова — канд. физ.-мат. наук, доцент, кафедра медицинской физики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kliksa@gmail.com.

◆ Information about the authors

Olga P. Gurina — MD, PhD, Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Elena A. Dementieva — Junior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Ksenia A. Klikunova — PhD, Associate Professor, Department of Medical Physics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kliksa@gmail.com.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ И ЮНОШЕЙ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С БРАДИАРИТМИЯМИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

© И.А. Клубкова, М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова, Д.Р. Кирьянова, М.Ю. Ерина

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

Для цитирования: Клубкова И.А., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., и др. Распространенность нейроциркуляторной астении среди подростков и юношей призывного возраста с брадиаритмиями по результатам скрининговой диагностики // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 73–80. doi: 10.17816/PED9473-80

Поступила в редакцию: 04.06.2018

Принята к печати: 10.08.2018

В статье представлены результаты клинико-инструментального обследования подростков и юношей призывного возраста с брадиаритмиями. В исследовании приняли участие 2067 человек, подлежащих призыву в армию (от 17 до 27 лет) и потенциальные призывники (16-летние подростки). У 630 человек, у которых по результатам скрининговой экспресс-ЭКГ-диагностики была установлена брадиаритмия (синусовая брадикардия, синусовая брадиаритмия, нарушение ритма и проводимости), исследовали функциональное состояние вегетативной нервной системы на приборе «Кардиометр-МТ» (Россия). Оценку функционального состояния вегетативной нервной системы проводили на основе кардиоинтервалографии и корреляционной ритмографии. Функциональное состояние вегетативной нервной системы оценивали по трем параметрам: типу вегетативной регуляции сердечного ритма (нормотонический, ваготонический, симпатикотонический); реактивности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (нормальная реактивность, гиперреактивность, низкая реактивность и парадоксальные реакции); характеру вегетативного обеспечения сердечной деятельности (нормальное вегетативное обеспечение сердечной деятельности, вегетативное обеспечение с адаптацией, вегетативное обеспечение с дезадаптацией). По результатам дыхательной пробы у 81,9 % подростков и лиц призывного возраста с брадиаритмией диагностирована нейроциркуляторная астения (НЦА), из них у 63,6 % – легкой, а у 18,3 % – тяжелой степени тяжести. При легкой форме НЦА наблюдается подключение компенсаторных механизмов, поэтому вегетативный гомеостаз в целом не нарушается, а ритм сердца адекватно реагирует на воздействие физиологических стимулов. Тяжелая форма НЦА характеризуется дезадаптацией вегетативного обеспечения сердечной деятельности. Такие пациенты нуждаются в диспансерном наблюдении, так как имеют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: здоровье подростков и юношей; призывной возраст; синусовая брадикардия; брадиаритмия; вегетативная дисфункция.

THE PREVALENCE OF NEUROCIRCULATORY ASTHENIA AMONG ADOLESCENTS AND YOUNG MEN OF MILITARY AGE WITH BRADYARRHYTHMIA BASED ON THE RESULTS OF SCREENING DIAGNOSTICS

© I.A. Klubkova, M.V. Avdeeva, L.V. Shcheglova, D.R. Kiryanova, M.Yu. Erina

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

For citation: Klubkova IA, Avdeeva MV, Shcheglova LV, et al. The prevalence of neurocirculatory asthenia among adolescents and young men of military age with bradyarrhythmia based on the results of screening diagnostics. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):73-80. doi: 10.17816/PED9473-80

Received: 04.06.2018

Accepted: 10.08.2018

The article presents the results of clinical and instrumental examination of adolescents and young men of military age with bradyarrhythmia. The study involved 2067 people (mean age $19,7 \pm 2,7$ years), subject to conscription (from 17 to 27 years) and potential conscripts (16-year-olds). According to the results of the screening ECG, bradyarrhythmia (sinus bradycardia, sinus bradyarrhythmia, rhythm and conduction disorders) was diagnosed in 630 adolescents and young men of military age. We studied the functional status of the autonomic nervous system on the device "Cardiometry-MT" (Russia). The functional state of the autonomic nervous system was studied on the basis of cardiointervalography and correlation rhythmography. Evaluation of the functional state of the autonomic nervous system was carried out according to three parameters: the type of vegetative regulation of the heart rhythm (normotonic, vagotonic, sympathicotonic); reactivity of the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system (normal reactivity, hyperreactivity, low reactivity, and paradoxical reactions); nature of vegetative maintenance of cardiac activity (normal vegetative maintenance of cardiac activity, vegetative maintenance with adaptation, vegetative maintenance with disadaptation). According to the

results of respiratory samples from 81,9% of adolescents and young men of military age with bradyarrhythmia diagnosed neurocirculatory asthenia, of whom 63,6% – light, while 18,3% – severe degree. With a mild form of neurocirculatory asthenia, compensatory mechanisms are connected, so vegetative homeostasis is not generally disturbed and the heart rhythm responds adequately to the effect of physiological stimuli. Severe form of neurocirculatory asthenia is characterized by disadaptation of vegetative maintenance of cardiac activity. Such patients need regular follow-up because they are at risk for developing cardiovascular diseases.

Keywords: health of adolescents and young men; military age; sinus bradycardia; bradyarrhythmia; autonomic dysfunction.

В Санкт-Петербурге за 20-летний период уровень общей и первичной заболеваемости подростков 15–17 лет увеличился в 2 раза [7]. Своевременная диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у подростков и юношей имеют большое значение, поскольку их здоровье определяет социально-экономический и оборонный потенциал общества [1, 2, 8].

В подростковом возрасте нарушения ритма сердца составляют 15–20 % от всех заболеваний сердечно-сосудистой системы [6]. При этом брадисистолические формы нарушений ритма и проводимости составляют значительную часть нарушений ритма [5, 8, 10]. Тахизависимые формы нарушений сердечного ритма чаще встречаются у девушек, а брадизависимые формы — у юношей [4]. У подростков и юношей в развитии брадиаритмий особую роль играет подростковый возраст, поскольку для пубертатного периода характерны: вегетативная дисфункция; психоэмоциональная лабильность; напряженное функционирование центральной и вегетативной нервной системы; распространенность вредных привычек; наличие хронических очагов инфекции, соединительнотканной дисплазии [3, 9, 10]. Согласно Постановлению Правительства РФ от 4 июля 2013 г. № 565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе»¹ подростки и юноши с нейроциркуляторной астенией признаются непригодными к военной службе. В связи с этим анализ распространенности вегетативных нарушений среди потенциальных призывников представляется крайне актуальным.

Целью исследования являлось изучение распространенности нейроциркуляторной астении среди подростков и лиц призывного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 2067 лиц мужского пола допризывного и призывного возраста 16–27 лет (средний возраст — $19,7 \pm 2,7$ года), проходивших плановое клинко-диагностическое обследование по направлению райвоенкоматов

и поликлиник на базе подросткового отделения Санкт-Петербургского городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Мариинская больница». Всем 2067 пациентам выполнено скрининговое электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях в состоянии покоя. По результатам скрининговой экспресс-ЭКГ-диагностики выделены пациенты с брадиаритмией ($n = 630$) (синусовая брадикардия, синусовая брадиаритмия, нарушение ритма и проводимости), у которых исследовали функциональное состояние вегетативной нервной системы на приборе «Кардиометр-МТ» (Россия).

Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) проводили на основе кардиоинтервалографии и корреляционной ритмографии (КРГ). Функциональное состояние ВНС оценивали по трем параметрам: типу вегетативной регуляции сердечного ритма в покое (нормотонический, ваготонический, симпатикотонический); реактивности симпатического и парасимпатического отделов ВНС при дыхательной пробе (нормальная реактивность, гиперреактивность, низкая реактивность и парадоксальные реакции); характеру вегетативного обеспечения сердечной деятельности (нормальное вегетативное обеспечение сердечной деятельности, вегетативное обеспечение с адаптацией, вегетативное обеспечение с дезадаптацией) [8]. Все исследования выполняли в первой половине дня, через 1–2 часа после приема пищи. За 2 дня до исследования отменяли все лекарственные препараты. Непосредственно перед исследованием пациенты отдыхали в течение 15–30 минут.

Количественные переменные представлены в виде «среднее арифметическое значение $\pm$ стандартное отклонение» ($M \pm \sigma$). Категориальные переменные представлены в процентах. Статистическую обработку осуществляли при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам дыхательной пробы все подростки и лица призывного возраста с брадикардией были разделены на следующие категории:

¹ Постановление Правительства РФ от 4 июля 2013 г. № 565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе» (с изменениями и дополнениями).

с адаптацией ($n = 401$; 63,6 %), с дезадаптацией ($n = 115$; 18,3 %) и с нормальным вегетативным обеспечением сердечной деятельности ($n = 114$; 18,1 %). Первую категорию составили пациенты с брадикардией и адаптацией вегетативного обеспечения сердечной деятельности (рис. 1).

В эту группу вошли пациенты, у которых выявлены признаки вегетативной дисфункции со стороны парасимпатического отдела ВНС. Однако подключение компенсаторных механизмов регуляции со стороны симпатического отдела ВНС способствовало тому, что вегетативный гомеостаз в целом не нарушался. Поэтому ритм сердца в общем адек-

ватно реагировал на воздействие физиологических стимулов. Такое изменение вегетативной регуляции сердечной деятельности расценивалось как адаптация вегетативного обеспечения сердечной деятельности, то есть легкая форма нейроциркуляторной астении (НЦА). На рис. 1 представлен алгоритм диагностики легкой формы НЦА.

Иллюстрация примера вегетативного обеспечения сердечной деятельности с адаптацией приведена на рис. 2.

Очевидно, что исходно по КРГ определяется ваготонический тип вегетативной регуляции ($RR_{cp} = 1,1$ с). При дыхательной пробе отмечается парадоксальная

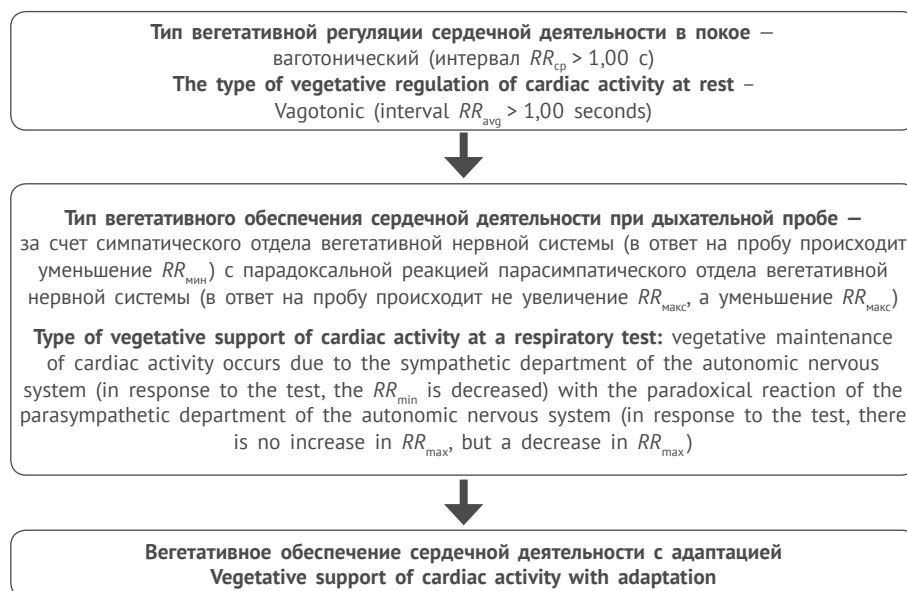


Рис. 1. Алгоритм диагностики нейроциркуляторной астении легкой степени у пациентов с брадикардией (вегетативное обеспечение сердечной деятельности с адаптацией)

Fig. 1. Algorithm for diagnosis of neurocirculatory asthenia of mild severity in patients with bradycardia (vegetative support of cardiac activity with adaptation)

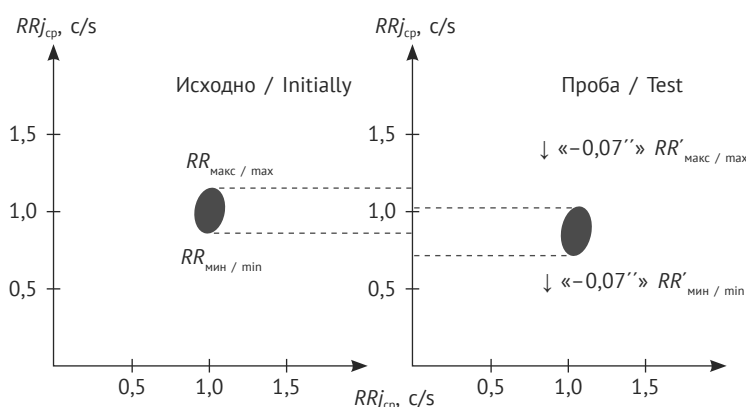


Рис. 2. Пример вегетативного обеспечения сердечной деятельности с адаптацией (нормальная реактивность симпатического отдела с парадоксальной реакцией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы)

Fig. 2. An example of vegetative support of cardiac activity with adaptation (the normal reactivity of the sympathetic department with the paradoxical reaction of the parasympathetic department of the autonomic nervous system)

реакция парасимпатического отдела ВНС: исходно значение интервала $RR_{\text{макс}} = 1,16$ с, а при дыхательной пробе значение интервала $RR'_{\text{макс}} = 1,09$ с, то есть он уменьшился вместо того, чтобы увеличиться. Это свидетельствует о парадоксальной реакции парасимпатического отдела ВНС на функциональную пробу. Исходно значение интервала $RR_{\text{мин}} = 0,77$ с, при дыхательной пробе интервал $RR'_{\text{мин}} = 0,70$ с, то есть его значение уменьшилось на $0,07$ с, что соответствует нормальной реакции симпатического отдела ВНС на функциональную пробу.

Вторую категорию составили подростки и лица призывного возраста с синусовой брадикардией

и дезадаптацией вегетативного обеспечения сердечной деятельности. У пациентов данной группы вегетативное обеспечение сердечной деятельности было низким либо происходило за счет парасимпатического отдела ВНС с парадоксальной реакцией симпатического отдела либо определялась высокая реактивность обоих отделов ВНС (рис. 3). Подобные вегетативные изменения свидетельствовали о выраженной вегетативной дисфункции, то есть о тяжелой форме НЦА.

Наглядный пример вегетативного обеспечения сердечной деятельности с дезадаптацией за счет низкой реактивности обоих отделов ВНС представлен на рис. 4. Из рисунка видно, что исходно

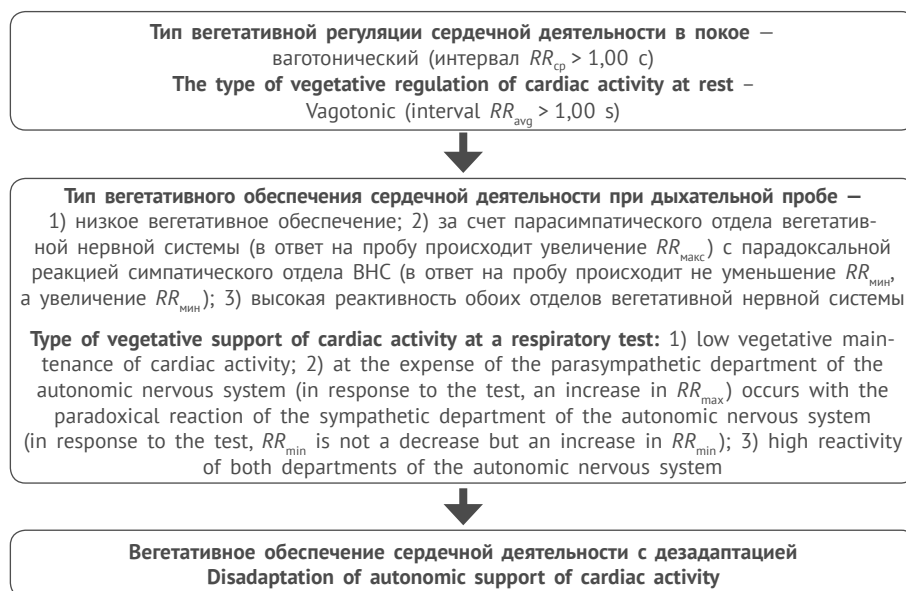


Рис. 3. Алгоритм диагностики нейроциркуляторной астении тяжелой степени у пациентов с брадикардией (дезадаптация вегетативного обеспечения сердечной деятельности)

Fig. 3. Algorithm for diagnosis of neurocirculatory asthenia of a severe degree in patients with bradycardia (disadaptation of autonomic support of cardiac activity)

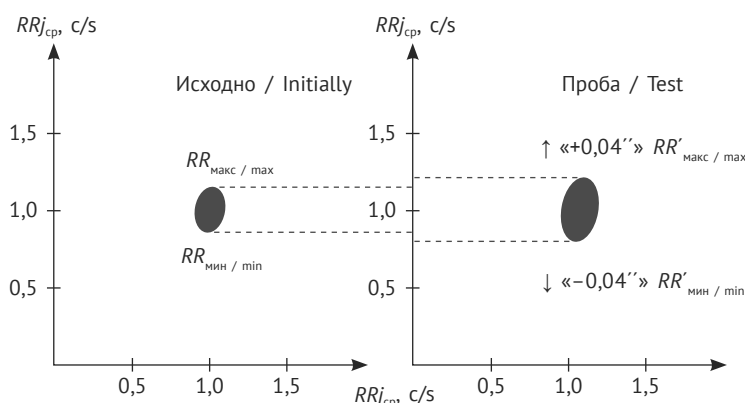


Рис. 4. Пример вегетативного обеспечения сердечной деятельности с дезадаптацией (низкая реактивность обоих отделов вегетативной нервной системы)

Fig. 4. An example of vegetative support of cardiac activity with disadaptation (low reactivity of both departments of the autonomic nervous system)

по КРГ определяется ваготонический тип вегетативной регуляции ($RR_{cp} = 1,1$ с). При дыхательной пробе отмечается недостаточная реакция парасимпатического отдела ВНС, поскольку исходно значение интервала $RR_{макс} = 1,16$ с, при дыхательной пробе интервал $RR'_{макс} = 1,2$ с, то есть произошло увеличение $RR'_{макс}$ только на 0,04 с (при норме 0,05–0,10 с). Это отражает недостаточную реактивность парасимпатического отдела ВНС на функциональную пробу. Исходно значение интервала $RR_{мин} = 0,77$ с, а при дыхательной пробе интервал $RR'_{мин} = 0,73$ с, то есть он уменьшился на 0,04 с (при норме 0,05–0,10 с). Эти изменения свидетельствуют о вегетативной дисфункции с низкой реактивностью симпатического отдела ВНС на функциональную пробу.

Другой пример вегетативного обеспечения сердечной деятельности с дезадаптацией показан на рис. 5. Из рисунка видно, что исходно по КРГ определяется ваготонический тип вегетативной регуляции ($RR_{cp} = 1,06$ с). При дыхательной пробе отмечается нормальная реакция парасимпатического отдела ВНС, поскольку исходно значение интервала $RR_{макс} = 1,16$ с, при дыхательной пробе значение интервала $RR'_{макс} = 1,26$ с, то есть произошло увеличение $RR'_{макс}$ на 0,10 с (при норме 0,05–0,10 с). Исходно значение интервала $RR_{мин} = 0,77$ с, а при дыхательной пробе продолжительность интервала $RR'_{мин} = 0,82$ с. Следовательно, в ответ на дыхательную пробу произошло увеличение продолжительности интервала $RR'_{мин}$ на 0,05 с вместо его уменьшения на 0,05–0,10 с. Подобные изменения свидетельствуют о вегетативной дисфункции с парадоксальной реакцией симпатического отдела ВНС на функциональную пробу.

Наглядная иллюстрация вегетативного обеспечения сердечной деятельности с дезадаптацией за счет высокой реактивности обоих отделов ВНС представлена на рис. 6. Очевидно, что исходно по КРГ определяется ваготонический тип вегетативной регуляции ($RR_{cp} = 1,06$ с). При дыхательной пробе отмечается нормальная реакция парасимпатического отдела ВНС, поскольку исходно значение интервала $RR_{макс} = 1,16$ с, при дыхательной пробе значение интервала $RR'_{макс} = 1,26$ с, то есть произошло увеличение $RR'_{макс}$ на 0,10 с (при норме 0,05–0,10 с). Исходно значение интервала $RR_{мин} = 0,77$ с, а при дыхательной пробе продолжительность интервала $RR'_{мин} = 0,82$ с. Следовательно, в ответ на дыхательную пробу произошло увеличение продолжительности интервала $RR'_{мин}$ на 0,05 с вместо его уменьшения на 0,05–0,10 с. Подобные изменения свидетельствуют о вегетативной дисфункции с парадоксальной реакцией симпатического отдела ВНС на функциональную пробу.

Наглядная иллюстрация вегетативного обеспечения сердечной деятельности с дезадаптацией за счет высокой реактивности обоих отделов ВНС представлена на рис. 6. Очевидно, что исходно по КРГ определяется ваготонический тип вегетативной регуляции ($RR_{cp} = 1,06$ с). При дыхательной пробе отмечается нормальная реакция парасимпатического отдела ВНС, поскольку исходно значение интервала $RR_{макс} = 1,16$ с, при дыхательной пробе значение интервала $RR'_{макс} = 1,26$ с, то есть произошло увеличение $RR'_{макс}$ на 0,10 с (при норме 0,05–0,10 с). Исходно значение интервала $RR_{мин} = 0,77$ с, а при дыхательной пробе продолжительность интервала $RR'_{мин} = 0,82$ с. Следовательно, в ответ на дыхательную пробу произошло увеличение продолжительности интервала $RR'_{мин}$ на 0,05 с вместо его уменьшения на 0,05–0,10 с. Подобные изменения свидетельствуют о вегетативной дисфункции с парадоксальной реакцией симпатического отдела ВНС на функциональную пробу.

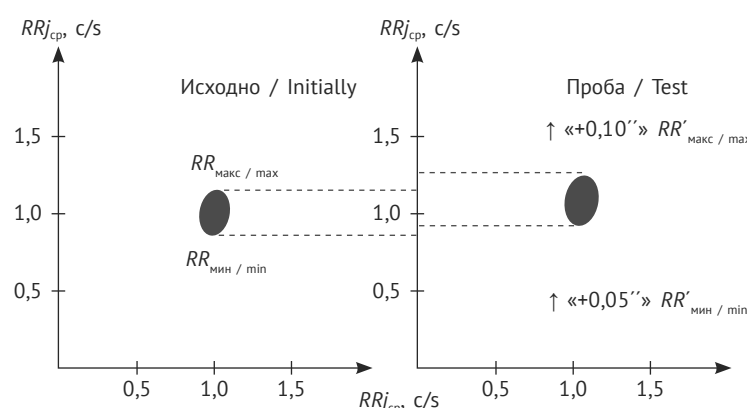


Рис. 5. Пример вегетативного обеспечения сердечной деятельности с дезадаптацией (нормальная реактивность парасимпатического отдела и парадоксальная реакция симпатического отдела вегетативной нервной системы)

Fig. 5. An example of vegetative support of cardiac activity with disadaptation (the normal reactivity of the parasympathetic department and the paradoxical reaction of the sympathetic department of the autonomic nervous system)

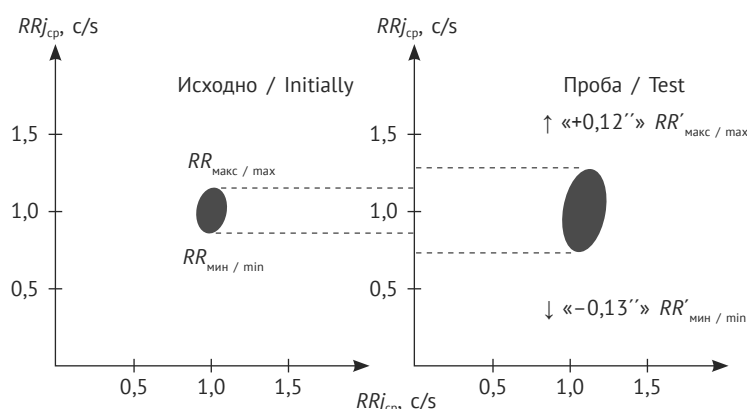


Рис. 6. Пример вегетативного обеспечения сердечной деятельности с дезадаптацией (высокая реактивность обоих отделов вегетативной нервной системы)

Fig. 6. An example of vegetative support of cardiac activity with disadaptation (high reactivity of both departments of the autonomic nervous system)

по КРГ определяется ваготонический тип вегетативной регуляции ($RR_{cp} = 1,1$ с). При дыхательной пробе отмечается гиперреактивность парасимпатического отдела ВНС, поскольку исходно продолжительность интервала $RR_{макс} = 1,16$ с, при дыхательной пробе значение интервала $RR'_{макс} = 1,28$ с, то есть произошло увеличение $RR'_{макс}$ только на 0,12 с (при норме 0,05–0,10 с). Это отражает избыточно высокую реактивность парасимпатического отдела ВНС на функциональную пробу. Исходно значение интервала $RR_{мин} = 0,77$ с, а при дыхательной пробе продолжительность интервала $RR'_{мин} = 0,64$ с, то есть она уменьшилась на 0,13 с (при норме 0,05–0,10 с). Подобные изменения свидетельствуют о вегетативной дисфункции с повышенной реактивностью обоих отделов ВНС на функциональную пробу.

Третью категорию составили пациенты с брадикардией и нормальным вегетативным обеспечением сердечной деятельности (рис. 7).

Из данных, представленных на рис. 8, видно, что исходно по КРГ определяется ваготонический тип вегетативной регуляции ($RR_{cp} = 1,1$ с). При дыхательной пробе отмечается нормальная реактивность парасимпатического отдела ВНС, поскольку исходно значение интервала $RR_{макс} = 1,16$ с, а при дыхательной пробе продолжительность интервала $RR'_{макс} = 1,23$ с, то есть произошло увеличение $RR'_{макс}$ на 0,07 с (при норме 0,05–0,10 с). Это отражает нормальную реактивность парасимпатического отдела ВНС на функциональную пробу. Исходно значение интервала $RR_{мин} = 0,77$ с, а при дыхательной пробе интервал $RR'_{мин} = 0,70$ с, то есть он уменьшился на 0,07 с (при норме 0,05–0,10 с). Эти изменения свидетельствуют о нормальной реактивности симпатического отдела ВНС на функциональную пробу. Нормальное вегетативное обеспечение сердечной деятельности создает динамическое равновесие в функционировании отделов ВНС и обеспечивает адаптацию сердечного ритма в ответ на действие физиологических факторов.

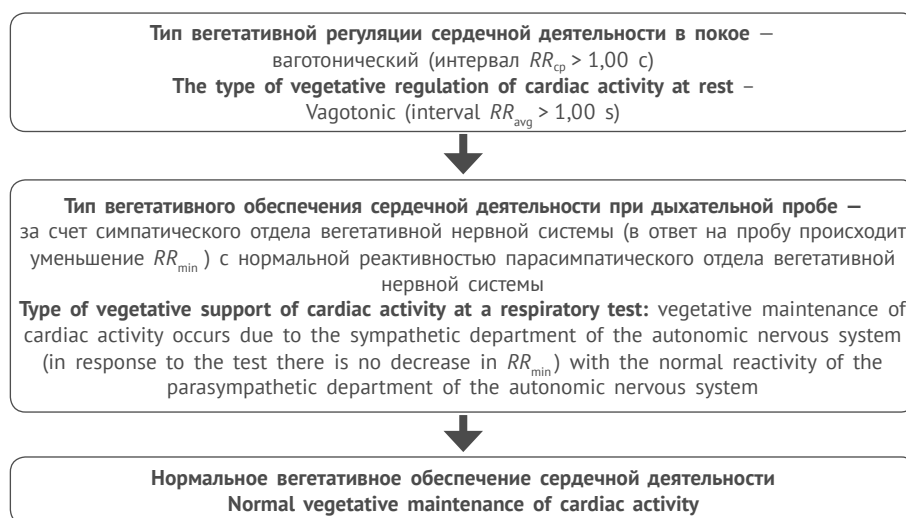


Рис. 7. Алгоритм диагностики нормального вегетативного обеспечения сердечной деятельности у пациентов с брадикардией
Fig. 7. Algorithm for the diagnosis of normal vegetative maintenance of cardiac activity in patients with bradycardia

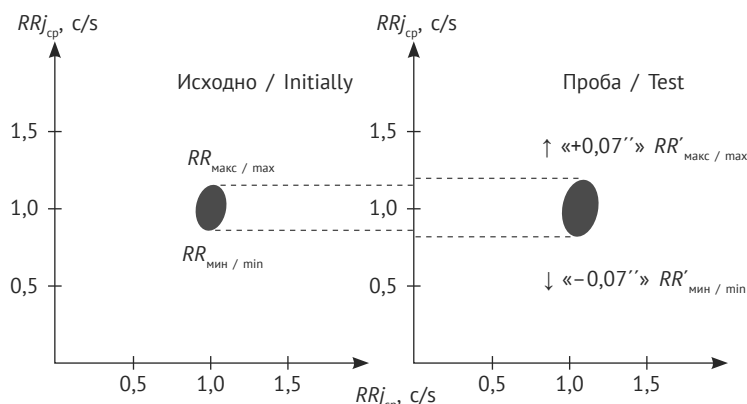


Рис. 8. Пример нормального вегетативного обеспечения сердечной деятельности
Fig. 8. Example of normal vegetative maintenance of cardiac activity

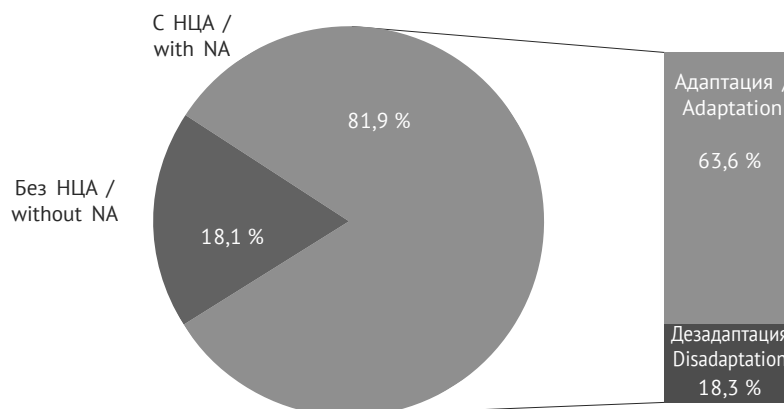


Рис. 9. Распространенность нейроциркуляторной астении (НЦА) среди подростков и лиц призывного возраста с брадикардией
Fig. 9. The prevalence of neurocirculatory asthenia (NA) among adolescents and young men of military age with bradycardia

Таким образом, по результатам дыхательной пробы у 81,9 % подростков и лиц призывного возраста с синусовой брадикардией была выявлена НЦА (рис. 9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам дыхательной пробы у 81,9 % подростков и лиц призывного возраста с синусовой брадикардией диагностирована НЦА, из них у 63,6 % — легкой, а у 18,3 % — тяжелой степени тяжести. Вегетативное обеспечение с адаптацией характеризуется нарушением реактивности со стороны парасимпатического отдела ВНС. Однако подключение компенсаторных механизмов регуляции со стороны симпатического отдела ВНС способствует тому, что вегетативный гомеостаз в целом не нарушается. Поэтому ритм сердца адекватно реагирует на воздействие физиологических стимулов. Подобное изменение вегетативной регуляции сердечной деятельности следует расценивать как проявление НЦА легкой степени тяжести. Вегетативное обеспечение сердечной деятельности с дезадаптацией свидетельствует о выраженной вегетативной дисфункции, то есть о тяжелой форме НЦА. Такие пациенты нуждаются в диспансерном наблюдении, так как имеют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева М.В., Ивлева О.В., Щеглова Л.В., Григорьева О.М. Медико-социальная характеристика популяционных групп с факторами кардиоваскулярного риска, обследованных в Центре здоровья // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2011. – Т. 12. – № 5. – С. 77–84. [Avdeeva MV, Ivleva OV, Shcheglova LV, Grigor'eva OM. Mediko-sotsial'naya kharakteristika populyatsionnykh grupp s faktorami kardiovaskulyarnogo riska, obsledovannykh v Tsentre

zdorov'ya. Byulleten' NTSSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. 2011;12(5):77-84. (In Russ.)]

2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., и др. Итоги профилактических медицинских осмотров детского населения Российской Федерации в 2014 г. // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 33–39. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaia RN, et al. Results of routine medical examinations of the children's population of the Russian Federation in 2014. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):33-39. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8133-39.
3. Левина Л.И., Щеглова Л.В., Шаповалова А.Б. Проблемы здоровья призывной молодежи // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2009. – № 1. – С. 41–43. [Levina LI, Shcheglova LV, Shapovalova AB. Problemy zdorov'ya prizyvnoy molodezhi. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2009;(1):41-43. (In Russ.)]
4. Аничкова И.В., Архипов Т.Е., Гембицкая М.С. Под-
ростковая медицина: руководство для врачей / Под
ред. Л.И. Левиной. – СПб.: Специальная литература,
1999. [Anichkova IV, Arkhipov TE, Gembitskaya MS.
Levina LI, editor. *Podrostkovaya meditsina: rukovod-
stvo dlya vrachey*. Saint Petersburg: Spetsial'naya li-
terature; 1999. (In Russ.)]
5. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Четверик Н.А., Усен-
ко Н.А. Брадикардия у детей. Диагностика, тактика ве-
дения // Здоровье ребенка. – 2012. – № 4. – С. 74–82.
[Nagornaya NV, Pshenichnaya EV, Chetverik NA, Usen-
ko NA. Bradycardia in Children. Diagnosis, Manage-
ment. *Child's Health*. 2012;(4):74-82. (In Russ.)]
6. Полякова Е.Б., Полякова М.А. Клиническое значение
синусовой брадикардии у детей // Российский вест-
ник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51. –
№ 1. – С. 27–33. [Polyakova EB, Shkol'nikova MA.
Klinicheskoe znachenie sinusovoy bradikardii u detey.
Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2006;51(1):
27-33. (In Russ.)]

7. Суворова А.В., Якубова И.Ш., Черныкина Т.С. Динамика показателей состояния здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга за 20-летний период // *Гигиена и санитария*. – 2017. – Т. 96. – № 4. – С. 332–338. [Suvorova AV, Yakubova IS, Chernyakina TS. Dynamics of indices of the state of health of children and adolescents in the city of St. Petersburg for 20 years. *Gig Sanit*. 2017;96(4):332-338. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-4332-338.
8. Щеглова Л.В. Соматоформная вегетативная дисфункция у подростков (клинико-патогенетические механизмы кардиоваскулярных расстройств). – СПб., 2002. [Shcheglova LV. Somatoformnaya vegetativnaya disfunktsiya u подростков (kliniko-patogenticheskie mekhanizmy kardiovaskulyarnykh rasstroystv). Saint Petersburg; 2002. (In Russ.)]
9. Абдурасулов К.Д., Ушаков В.Ф. Функция сердца у детей пубертатного возраста // *Medicus*. – 2015. – № 1. – С. 41–45. [Abdurasulov KD, Ushakov VF. Cardiac function of adolescents. *Medicus*. 2015;(1):41-45. (In Russ.)]
10. Lee WJ, Wu MH, Young ML, Lue HC. Sinus node dysfunction in children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1992;33(3):159-166.

◆ Информация об авторах

Инна Александровна Клубкова — аспирант, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kia13670@mail.ru.

Марина Владимировна Авдеева — д-р мед. наук, профессор, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Lensk69@mail.ru.

Лариса Васильевна Щеглова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: shcheglovalar@mail.ru.

Дина Рафаэльевна Кирьянова — канд. мед. наук, доцент, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alex@avs.net.ru.

Марина Юрьевна Ерина — канд. мед. наук, доцент, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: erinamu@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Inna A. Klubkova — Postgraduate Student, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kia13670@mail.ru.

Marina V. Avdeeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Lensk69@mail.ru.

Larisa V. Shcheglova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shcheglovalar@mail.ru.

Dina R. Kiryanova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alex@avs.net.ru.

Marina Yu. Erina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: erinamu@yandex.ru.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ КОМПЛАЕНТНОСТИ

© А.В. Налетов, С.В. Налетов, А.С. Баринаева, О.Г. Горшков

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Для цитирования: Налетов А.В., Налетов С.В., Баринаева А.С., Горшков О.Г. Эффективность антихеликобактерной терапии в лечении хронической гастродуоденальной патологии у детей при различных уровнях комплаентности // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 81–86. doi: 10.17816/PED9481-86

Поступила в редакцию: 07.06.2018

Принята к печати: 07.08.2018

На современном этапе терапия большинства заболеваний требует особого внимания не только со стороны лечащего врача, но и со стороны больного. В свою очередь, при лечении пациентов детского возраста контроль за соблюдением режима терапии в большей степени ложится не на пациента, а на его родителей, контролирующих прием препаратов. Целью работы было определение эффективности использования традиционной антихеликобактерной схемы терапии в лечении хронической гастродуоденальной патологии у детей при различном уровне родительской комплаентности. Было обследовано 80 детей старшего школьного возраста, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, из семей с различным уровнем родительской комплаентности. Всем детям с хронической гастродуоденальной патологией была назначена традиционная антихеликобактерная схема терапии с использованием кларитромицина, амоксициллина, омепразола длительностью 14 дней. Установлено, что строгое соблюдение режима и длительности приема препаратов позволяют достичь высокого уровня эрадикации *H. pylori* даже при применении традиционной антихеликобактерной схемы. Проведение «тренинга комплаентности» перед началом терапии является важным фактором, повышающим уровень родительского комплаенса у пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Налаживание межличностных взаимоотношений в системе «врач – пациент – родители», работа с родителями, направленная на разъяснение сути заболевания, последствий болезни, тактики лечения, представляют собой важнейший этап в терапии больного ребенка.

Ключевые слова: комплаентность; антихеликобактерная терапия; дети; *Helicobacter pylori*.

THE EFFECTIVENESS OF ANTI-HELICOBACTER THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN CHILDREN WITH DIFFERENT LEVELS OF COMPLIANCE

© A.V. Nalyotov, S.V. Nalyotov, A.S. Barinova, O.G. Gorshkov

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

For citation: Nalyotov AV, Nalyotov SV, Barinova AS, Gorshkov OG. The effectiveness of anti-helicobacter therapy in the treatment of chronic gastroduodenal pathology in children with different levels of compliance. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):81-86. doi: 10.17816/PED9481-86

Received: 07.06.2018

Accepted: 07.08.2018

At the present time, the therapy of most diseases requires special attention not only from the treating physician, but also from the patient. In turn, in the treatment of children, the monitoring of compliance with the treatment is carried out not by the patient, but by his parents who control the regimen of taking medications. The aim of the study was to determine the efficiency of traditional anti-*H. pylori* regimen in the treatment of chronic gastroduodenal pathology in children with various level of parental compliance. 80 children of school age suffering from peptic ulcer disease duodenal ulcer associated with *H. pylori* from families with different levels of parental compliance were examined. The traditional anti-*H. pylori* therapy scheme containing omeprazole, clarithromycin lasting 14 days was prescribed for all children with chronic gastroduodenal pathology. It is established that strict adherence to the regimen and duration of administration of prescribed drugs allows achieving a high level of eradication of *H. pylori* even with the use of the traditional anti-*Helicobacter pylori*. Conducting a “compliance training” before starting therapy is an important factor that increases the level of parental compliance in patients with inflammatory-destructive diseases of the stomach and duodenum. Establishment of interpersonal relationships in the “doctor-patient-parent” system, working with parents, aimed at explaining the essence of the disease, the consequences of the disease, treatment tactics are an important stage in the therapy of a sick child.

Keywords: compliance; anti-helicobacter therapy; children; *Helicobacter pylori*.

Контроль над регулярным выполнением пациентом назначений лечащего врача является залогом эффективной терапии любого заболевания, особенно в отношении хронической патологии. На сегодняшний день терапия большинства заболеваний требует особого внимания не только со стороны лечащего врача, но и со стороны самого пациента. Несмотря на внедрение в современную практическую медицину новых медикаментозных схем, лечение множества хронических заболеваний в амбулаторной практике остается резистентным к проводимой терапии в связи с тем, что пациент не соблюдает (по разным причинам) режим приема назначенных ему препаратов. Приверженность пациента терапии, активное его участие в процессе лечения и строгое соблюдение назначенных ему медикаментозных схем, лечебного режима, диетотерапии имеет огромное значение в лечении хронических заболеваний и является важной составляющей успеха терапии [4].

Проблема комплаентности среди пациентов, страдающих патологией желудочно-кишечного тракта, особенно актуальна, учитывая склонность данных заболеваний к затяжному, рецидивирующему течению, значительному снижению качества жизни, длительной ограниченности в приеме ряда продуктов и напитков (диетотерапии), изменению туалетных привычек, что обязательно сказывается на психологическом состоянии больного, усугубляя течение заболевания, разочаровывая пациентов в ожидаемых результатах лечения [2].

Клиническое применение антихеликобактерной терапии в лечении хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) во всем мире характеризуется рядом негативных тенденций, в первую очередь снижением эффективности эрадикационных схем, что обусловлено ростом резистентности данной бактерии к антибактериальным средствам, применяемым для ее уничтожения. Антибиотикорезистентность приводит к тому, что эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* (НР) с использованием традиционной трехкомпонентной схемы снизилась в развитых странах в последние годы с 80–90 до 40–70 % [7]. Опасная тенденция к эскалации количества и доз антибактериальных препаратов, к увеличению кратности их приема и продолжительности курса эрадикационной терапии значительно затрудняет соблюдение протокола лечения пациентом, снижает его качество жизни, увеличивает частоту побочных эффектов, связанных с системным действием антибиотиков, что приводит к снижению комплаентности пациента и способствует дальнейшему росту резистентности бактерии [5].

Особенные сложности в достижении комплаентности существуют в педиатрии [6]. При лечении пациентов детского возраста контроль за соблюдением режима терапии в амбулаторных условиях в большей степени ложится не на пациента, а на его родителей, контролирующих прием препаратов [3]. Краткосрочность амбулаторного приема, большие очереди в поликлиниках, психологическое напряжение пациентов и их родителей в значительной мере препятствуют продуктивному общению, установлению терапевтического альянса «врач–пациент» и созданию комплаентного поведения [1].

В свою очередь, одной из профессиональных компетенций провизоров является оказание консультативной помощи специалистам и населению по вопросам применения лекарственных средств. На наш взгляд, активное включение провизоров в работу по повышению комплаентности пациентов детского возраста и их родителей в условиях загруженности врачей первичного этапа амбулаторно-поликлинической медицинской помощи может способствовать оптимизации терапии.

Цель работы — определить эффективность использования антихеликобактерной схемы терапии в лечении ХГДП у детей при различном уровне родительской комплаентности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка и Медицинского центра «Гастро-лайн» г. Донецка было обследовано 80 детей старшего школьного возраста (12–17 лет), страдающих язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированной с НР.

Диагноз ХГДП устанавливали на основании клинической картины заболевания, данных эндоскопического исследования и морфологического изучения биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК. Диагностику инфекции НР проводили двумя методами. Для быстрого уреазного теста с биопсийным материалом использовали тест-систему «Хелпил» (ООО «АМА», Россия). Уреазный дыхательный тест выполняли с помощью тест-системы «Хелик» с индикаторными трубками (ООО «АМА», Россия). Об инфицировании НР говорили в случае получения положительных результатов при применении обоих методов.

Все пациенты были разделены на две группы — основную и сравнения. Каждая группа включала 40 детей. Перед лечением с родителями пациентов было проведено анонимное анкетирование с определением уровня родительской комплаентности при помощи разработанного нами опросника.

В дальнейшем пациенты основной группы были проконсультированы на базе Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка детским гастроэнтерологом. Пациенты группы сравнения перед началом терапии были проконсультированы детским гастроэнтерологом и провизором в медицинском центре «Гастро-лайн» г. Донецка в присутствии родителей. Во время 15–20-минутного приема с целью повышения уровня комплаентности родителям пациента и ребенку был проведен «тренинг комплаентности», в ходе которого врач разъяснял информацию о причинах и механизмах развития и особенностях заболевания, необходимости и целесообразности строгого соблюдения двухнедельного курса антихеликобактерной терапии, включающего два антибиотика. В свою очередь провизор во время «тренинга» осветил вопросы о режиме приема препаратов, возможных побочных эффектах терапии, взаимодействии компонентов предложенной медикаментозной схемы, а также приблизительной возможной сумме затрат на лечение.

Пациентам обеих групп была проведена эрадикация НР в амбулаторных условиях, учитывая тяжесть заболевания, с использованием антихеликобактерной схемы: омепразол, кларитромицин, амоксициллин курсом 14 дней. Для определения эффективности эрадикации при контрольном обследовании использовали неинвазивный дыхательный уреазный тест, который выполняли через 4–6 недель после завершения терапии.

После лечения при контрольном визите в группах был повторно исследован уровень родительской комплаентности в отношении проведенной терапии.

В дальнейшем все пациенты были разделены на три группы в зависимости от установленного уровня комплаентности их родителей, определенно при контрольном визите: первая группа (15 детей) — дети из семей с некомплаентными родителями; вторая группа (23 ребенка) — из семей

с частичной родительской комплаентностью; третья группа (42 ребенка) — из семей с полностью комплаентными родителями. Была изучена эффективность проведенной антихеликобактерной терапии в зависимости от уровня родительского комплаенса.

Статистически значимой разницы по возрасту между группами сравнения ($p > 0,05$) и статистически значимого различия распределения по полу не выявлено ($p > 0,05$). Для оценки доли пациентов с эффективной эрадикацией рассчитывали 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Сравнение средних качественных данных было выполнено при помощи парного сравнения доли (угловое преобразование Фишера с учетом поправки Йейтса). В случае множественного сравнения доли была использована поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение пациентов в группах в зависимости от уровня родительской комплаентности в их семьях исходно и при контрольном визите представлено в табл. 1, 2.

Как видно из табл. 1, исходный уровень родительского комплаенса в группах не имел статистически значимых отличий ($p > 0,05$).

После двухнедельного курса антихеликобактерной терапии было проанализировано влияние проведенного нами «тренинга комплаентности» на повышение приверженности родителей детей, страдающих ХГДП, ассоциированной с НР, режиму лечения. Распределение обследованных пациентов по уровню родительского комплаенса в их семьях было статистически значимым ($p < 0,001$). При этом в группе сравнения преобладали пациенты, родители которых были полностью привержены проведенному их ребенку курсу эрадикационной терапии, — 30 ($75,0 \pm 6,8$ %) детей, в отличие от основной группы, где показатели уровня родительской комплаентности не имели статистически значимого ($p > 0,05$) отличия относительно исход-

Таблица 1 (Table 1)

Оценка исходного уровня родительской комплаентности в обследованных группах пациентов
The evaluation of the initial level of parental compliance in the examined groups of patients

Уровень родительской комплаентности / Level of parental compliance	Основная группа ($n = 40$) абс. ($\% \pm m\%$) / Basic group ($n = 40$) abs. ($\% \pm m\%$)	Группа сравнения ($n = 40$) абс. ($\% \pm m\%$) / Comparison group ($n = 40$) abs. ($\% \pm m\%$)	Уровень значимости различия, p / Significance level of difference, p
Некомплаентны / Non-compliant	14 ($35,0 \pm 7,5$)	13 ($32,5 \pm 7,4$)	>0,05
Частично комплаентны / Partially compliant	14 ($35,0 \pm 7,5$)	14 ($35,0 \pm 7,5$)	
Полностью комплаентны / Fully compliant	12 ($30,0 \pm 7,2$)	13 ($32,5 \pm 7,4$)	

Таблица 2 (Table 2)

Оценка уровня родительской комплаентности в обследованных группах пациентов при контрольном визите
The assessment of the level of parental compliance in the examined groups of patients during the control visit

Уровень родительской комплаентности / Level of parental compliance	Основная группа (n = 40) абс. (% ± m%) / Basic group (n = 40) abs. (% ± m%)	Группа сравнения (n = 40) абс. (% ± m%) / Comparison group (n = 40) abs. (% ± m%)	Уровень значимости различия, p / Significance level of difference, p
Некомплаентны / Non-compliant	13 (32,5 ± 7,4)	2 (5,0 ± 3,4)	<0,001
Частично комплаентны / Partially compliant	15 (37,5 ± 7,7)	8 (20,0 ± 6,3)	
Полностью комплаентны / Fully compliant	12 (30,0 ± 7,2)	30 (75,0 ± 6,8)	

ных показателей. Данная положительная динамика комплаенса родителей в группе сравнения, на наш взгляд, является результатом проведенного перед началом эрадикационной терапии «тренинга комплаентности» в тандеме врач–провизор с родителями пациентов данной группы.

При сравнении эффективности эрадикации инфекции НР между группами были установлены достоверные различия. Среди пациентов основной группы после антихеликобактерной терапии эрадикация НР была достигнута у 47,5 % (95 % ДИ 31,9–63,3 %) детей. У пациентов группы сравне-

ния доля эффективной эрадикации была значимо выше относительно основной группы — 87,5 % (95 % ДИ 75,2–96,0 %) детей. При сравнении доли эффективной эрадикации для двух групп выявлено статистически значимое различие ($p < 0,001$). На рис. 1 показаны средние значения доли пациентов с эффективной эрадикацией основной группы и группы сравнения.

При изучении влияния уровня комплаентности на эффективность эрадикации НР были установлены достоверные различия между группами сравнения (табл. 3).

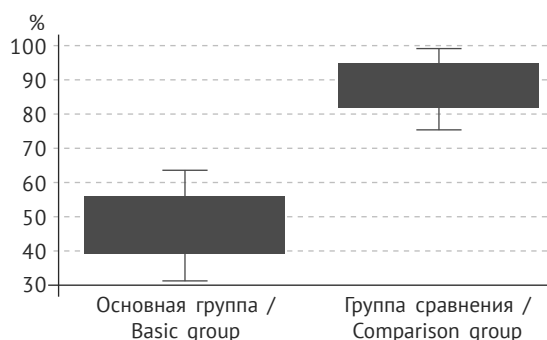


Рис. 1. Сравнение долей эффективной эрадикации *Helicobacter pylori* между группами сравнения

Fig. 1. The comparison of effective *Helicobacter pylori* eradication rates between comparison groups

Таблица 3 (Table 3)

Влияние уровня комплаентности на эффективность эрадикации

The influence of the compliance level on the efficiency of eradication

Группа / Group	Доля эффективной эрадикации, % / Share of effective eradication
Первая / First	6,7 (95 % ДИ 0,0–26,3 %) ^{1,2}
Вторая / Second	56,5 (95 % ДИ 35,1–76,7 %) ^{1,3}
Третья / Third	95,2 (95 % ДИ 86,5–99,6 %) ^{2,3}

Примечания: ¹ отличие первой от второй группы сравнения статистически значимо ($p < 0,009$); ² отличие первой от третьей группы сравнения статистически значимо ($p < 0,001$); ³ отличие второй от третьей группы сравнения статистически значимо ($p = 0,002$).

Notes: ¹ the difference between the first and the second comparison groups is statistically significant ($p < 0,009$); ² the difference between the first and the third groups of comparison is statistically significant ($p < 0,001$); ³ the difference between the second and third groups of comparison is statistically significant ($p = 0,002$)

Установлено, что различия между группами сравнения по эффективности эрадикации НР в зависимости от уровня родительской комплаентности статистически значимы на уровне $p < 0,01$. Наиболее эффективной эрадикация была в третьей группе сравнения (полностью комплаентные родители), где доля эффективной эрадикации НР составила 95,2 % (95 % ДИ 86,5–99,6 %), что превышает минимально допустимый уровень эрадикации в 80–90 % при использовании антихеликобактерных схем лечения, рекомендованных международными и национальными руководствами. При этом уровень эрадикации в данной группе был статистически значимо выше относительно пациентов как из семей с частичной родительской комплаентностью — 56,5 % (95 % ДИ 35,1–67,7 %) ($p = 0,002$), так и из семей с некомплаентными родителями — 6,7 % (95 % ДИ 0,0–26,3 %) ($p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, строгое соблюдение режима и длительности приема назначенных препаратов позволяет достичь высокого уровня эрадикации НР даже при использовании традиционной схемы антихеликобактерной схемы. Проведение «тренинга комплаентности» в тандеме врач–провизор перед началом терапии является важным фактором, повышающим уровень родительского комплаенса у пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями желудка и ДПК, что находит свое отражение в повышении эффективности антихеликобактерного лечения. Налаживание межличностных взаимоотношений в системе «врач–пациент–родители», работа с родителями, направленная на разъяснение сути заболевания, последствий болезни, тактики лечения представляют собой важнейшие этапы в терапии больного ребенка. В свою очередь, включение в работу по повышению комплаентности провизоров может уменьшить нагрузку на врача, повышая эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асриян О.Б. Комплаенс как результат коммуникативной компетентности врача // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 93–97. [Asriyan OB. Komplaens as result of communicative competence of the doctor. *Pacific Medical Journal*. 2016;(4):93-97. (In Russ.). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.93-97.]
2. Кремлева О.В. Проблемы некомплаентности в соматической клинике, тактики преодоления // Медицинская психология в России. – 2013. – № 4. [Kremleva OV. Problemy nonkomplaentnosti v somaticheskoy klinike, taktiki preodoleniya. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2013;(4). (In Russ.)]
3. Налетов А.В., Налетов С.В., Барина А.С., Вьюниченко Ю.С. Повышение комплаентности – важный шаг в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 3. – С. 12–15. [Naletov AV, Naletov SV, Barinova AS, Vunichenko YS. The compliance improving is the important step in effective therapy of gastrointestinal tract diseases. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017;(3):12-15. (In Russ.)]
4. Налетов А.В., Налетов С.В., Барина А.С., Вьюниченко Ю.С. Проблема комплаентности в современной гастроэнтерологии // Университетская клиника. – 2017. – Т. 13. – № 2. – С. 213–218. [Nalyotov AV, Nalyotov SV, Barinova AS, Vunichenko YS. The problem of compliance in current gastroenterology. *Universitetskaya Klinika*. 2017;13(2):213-218. (In Russ.)]
5. Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Приверженность больных и соблюдение врачебных рекомендаций как действенный фактор повышения эффективности лечения // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93. – № 3. – С. 5–13. [Tsimmerman YS, Vologzhanina LG. Compliance of patients with prescribed medication as an important factor of treatment efficiency. *Klin Med (Mosk)*. 2015;93(3):5-13. (In Russ.)]
6. Dawood OT, Izham M, Ibrahim M, Palaian S. Medication compliance among children. *World J Pediatr*. 2010;6(3):200-202. doi: 10.1007/s12519-010-0218-8.
7. Megraud F. Current recommendations for *Helicobacter pylori* therapies in a world of evolving resistance. *Gut Microbes*. 2013;4(6):541-548. doi: 10.4161/gmic.25930.

◆ Информация об авторах

Андрей Васильевич Налетов — д-р мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и детских инфекций. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

◆ Information about the authors

Andrew V. Nalyotov — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Pediatrics and Childhood Infections. Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Сергей Васильевич Налетов — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

Анна Сергеевна Баринова — ассистент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

Олег Георгиевич Горшков — канд. тех. наук, доцент, кафедра медицинской физики, математики и информатики. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

◆ Information about the authors

Sergey V. Nalyotov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after prof. I.V. Komissarov. Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.

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

Oleg G. Gorshkov — PhD, Associate Professor, Medical Physics, Mathematics and Informatics Department. Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk. E-mail: nalyotov-a@mail.ru.



ИСТОРИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

© Д.И. Василевский, Ю.И. Седлецкий, К.А. Анисимова, Л.И. Давлетбаева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Василевский Д.И., Седлецкий Ю.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. История хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 87–104. doi: 10.17816/PED9487-104

Поступила в редакцию: 18.06.2018

Принята к печати: 02.08.2018

Хирургия ожирения как отдельная область медицинской науки ведет свою историю с середины прошлого века. Фундаментом для ее развития стали сформировавшиеся к этому моменту основные представления о физиологии пищеварения, причинах и механизмах его нарушений. Важную роль сыграли достижения в смежных областях медицины: анестезиологии, трансфузиологии. Были созданы антибактериальные препараты. Богатый опыт в самых разных областях принесла медицине Вторая мировая война. С возвращением общества к довоенным культурным ценностям возникла потребность в развитии данного направления хирургии. В течение двух десятилетий основным способом хирургического лечения избыточной массы тела были шунтирующие операции на тонкой кишке, направленные на снижение абсорбции нутриентов (мальабсорбтивные методики). Однако значительное количество побочных эффектов постепенно заставило отказаться от данной группы процедур и послужило основанием для поиска других вариантов хирургических вмешательств. С конца 60-х гг. XX в. и на протяжении последующих двух десятилетий стали активно разрабатываться методики, ограничивающие поступление нутриентов (рестриктивные). Основная идея при разработке данной группы операций заключалась в уменьшении объема желудка. В этот же отрезок времени начали предприниматься попытки объединить мальабсорбтивный и рестриктивный механизмы действия в одной методике. К началу 90-х гг. были предложены и внедрены в клиническую практику почти все применяемые в настоящее время варианты оперативных вмешательств. В этот же период в данной области медицины стали активно внедрять малоинвазивные хирургические технологии. К началу XXI в. к эндовидеохирургии были адаптированы практически все методики операций при избыточной массе тела. В течение последнего десятилетия были разработаны внутрипросветные (эндоскопические) способы уменьшения объема желудка и снижения абсорбции нутриентов.

Ключевые слова: история хирургии ожирения; бандажирование желудка; эндовидеохирургия; внутрижелудочный баллон; мальабсорбтивные методы; рестриктивные операции.

HISTORY OF SURGICAL TREATMENT OF OBESITY AND METABOLIC DISORDERS

© D.I. Vasilevsky, Yu.I. Sedletsky, K.A. Anisimova, L.I. Davletbaeva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vasilevsky DI, Sedletsky Yul, Anisimova KA, Davletbaeva LI. History of surgical treatment of obesity and metabolic disorders. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):87-104. doi: 10.17816/PED9487-104

Received: 18.06.2018

Accepted: 02.08.2018

Surgery of obesity (bariatric surgery) as a separate area of medical science dates back its history from the middle of the previous century. The foundation for its development was based on the ideas of physiology of digestion, the causes and mechanisms of its disturbances that had been formed at that time. An important role was played by achievements in related areas of medicine: anesthesiology, transfusiology. Before that effective antibacterial drugs have already been created. Rich experience in various fields was brought for medicine by the Second World War. The return of society to

pre-war cultural values became the impetus for bariatric surgery genesis. For two first decades, the main method of surgical treatment of overweight was shunting operations in the small intestine, aimed at reducing absorption of nutrients (malabsorption techniques). However, a significant number of negative side effects gradually forced to abandon this group of procedures and were the basis for the search for other options in surgical interventions. Since the late 60-es of the 20th century for two decades, methods have been actively developed that limited the flow of nutrients (restrictive approach). The main idea in the development of this group of operations was to reduce the volume of the stomach. At the same time, attempts were made to combine both malabsorptive and restrictive mechanisms in one technique. By the beginning of the 90-es, practically all the available variants of surgical interventions have been proposed and introduced into clinical practice. At the same time, minimally invasive surgical technologies began to be actively introduced into this area of medicine. By the beginning of the 21st century almost all surgical techniques have been adapted to endovideo- (laparoscopic-) surgery. Over the past decade, intraluminal (endoscopic) methods for reducing stomach volume and reducing nutrient absorption have been developed.

Keywords: history the bariatric surgery; gastric banding; endovideo-surgery; intragastric balloon; malabsorption techniques; restrictive surgery.

История хирургического лечения ожирения берет начало с середины прошлого века. К этому времени сформировались современные представления о физиологии пищеварения, причинах и механизмах его нарушений. Были созданы и внедрены в клиническую практику антибактериальные препараты, существенно расширившие возможности хирургии. Богатый опыт в самых разных областях принесла медицине Вторая мировая война. Налаживающаяся мирная жизнь и восстановление экономики, с одной стороны, создали предпосылки для увеличения количества людей с избыточной массой тела, а с другой — обусловили возвращение к довоенным социальным и эстетическим ценностям. Перечисленные факторы прямо или косвенно способствовали созданию условий для зарождения и дальнейшего развития нового направления медицины.

Считается, что первая в мире операция, направленная на снижение массы тела, была выполнена в 1952 г. шведским хирургом Виктором Хенриксоном (Viktor Henrikson), резецировавшим молодой женщине 105 см тонкой кишки (рис. 1, 2).

Концепция хирургического вмешательства основывалась на результатах наблюдения за пациентами, перенесшими удаление тонкой кишки по разным причинам. Однако данный опыт оказался неудачным: через год пациентка не только не похудела, но прибавила 2 кг веса [5, 41, 51, 56].

Аналогичная концепция, однако имевшая иной дизайн, была заложена в экспериментальных работах американских исследователей из университета Миннесоты Арнольда Кремена, Джона Линнера и Чарльза Нельсона, опубликованных в 1954 г.

Суть операции сводилась к выключению из пассажа 50–70 % тонкой кишки в различных ее участках. Методика вошла в литературу под названием «еюноилеальное шунтирование» (*Jejunioileal bypass*, JIB) [1, 51] (рис. 3–6).

Изучение эффектов и поиск оптимального варианта еюноилеального шунтирования стали основным направлением хирургии ожирения почти на два десятилетия. В начале 60-х гг. XX в. хирург Джон Пэйн и эндокринолог Лорен де Винд (John Payne, Loren DeWind) из университета Южной Калифорнии (США) опубликовали серию наблюдений пациентов, которым накладывали соустье между проксимальным отрезком (длиной 38–51 см) тонкой кишки и поперечно-ободочной кишкой. Дистальная часть тонкой кишки заглашалась. Методика оказалась эффективной, однако развивавшиеся тяжелые метаболические нарушения вследствие изнурительных поносов потребовали трансформации процедуры в еюноилеальное шунтирование [73] (рис. 7, 8).

Достаточно быстро исследователи, занимавшиеся развитием данного направления, отметили метаболические эффекты бариатрических операций. В 1962 г. гастроэнтеролог из Кливленда (Огайо, США) Лена Льюис (Lena Lewis) совместно с хирургами Рупертом Тернбулом и Ирвином Пэйджем (Rupert Turnbull, Irvine Page) впервые опубликовали работу, в которой было показано снижение уровня холестерина плазмы крови через два года после шунтирования подвздошной кишки [56].

В 1963 г. после серии экспериментальных исследований ученым из университета Миннесоты Генри Бухвальдом (Henry Buchwald) была апробирована (совместно с Ричардом Варко) методика субтотального илеального шунтирования (*subtotal ileal bypass*). Исследование с меченым радиоактивным углеродом холестерином продемонстрировало снижение его адсорбции на 40–50 % [11] (рис. 9, 10, 13, 14).

По мере накопления клинического опыта применения еюноилеального шунтирования было замечено развитие тяжелого байпас-энтерита (*bypass enteritis*) в отключенном («слепом») участке тонкой



Рис. 1. Виктор Хенриксон
Fig. 1. Viktor Henrikson
(1891–1969)



Рис. 2. Операция по В. Хенриксону
Fig. 2. Surgery V. Henrikson
(1952)



Рис. 3. Арнольд Кремен
Fig. 3. Arnold Kremen
(1917–2010)



Рис. 4. Вариант операции по А. Кремену и Дж. Линнеру
Fig. 4. Variation of surgery
A. Kremen and J. Linner



Рис. 5. Джон Линнер
Fig. 5. John Linner
(1918–2013)

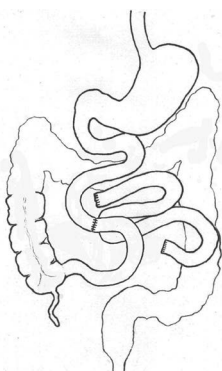


Рис. 6. Вариант операции по А. Кремену и Дж. Линнеру
Fig. 6. Variation of surgery A. Kremen and J. Linner



Рис. 7. Лорен де Винд
Fig. 7. Loren DeWind
(1917–2009)

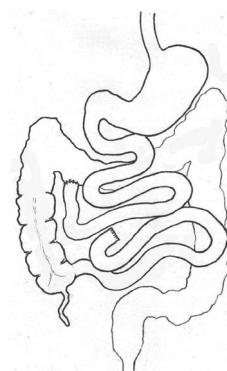


Рис. 8. Операция по Дж. Пейну и Л. де Винду
Fig. 8. Surgery J. Payn and L. DeWind (1956)

кишки у значительной части пациентов. Осложнение являлось следствием изменения микробиоты при нарушениях эвакуации или забросе толстокишечного содержимого [5].

Для предотвращения негативных эффектов еюноилеального шунтирования хирургами, широко применявшими данную методику, — Вильямом Скоттом (William Scott), Ричардом Варко и Генри Бухвальдом и др. — был предложен ряд модификаций операции, улучшавших дренирование отключенного отрезка тонкой кишки [14, 85, 92] (рис. 11, 12).

В 1971 г. Г. Бухвальд и Р. Варко на основании анализа семилетних результатов применения еюноилеального шунтирования показали высокую эффективность данной методики в лечении метаболических нарушений, подтвердив наблюдение Л. Льюис и др. [14].

Тем не менее к середине 70-х гг. прошлого века интерес к шунтирующим тонкую кишку процедурам стал прогрессивно снижаться. Причиной тому

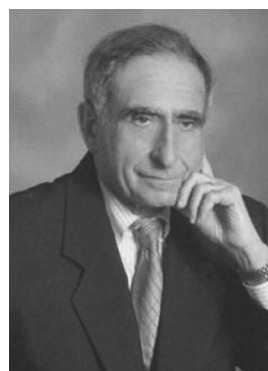


Рис. 9. Генри Бухвальд
Fig. 9. Henry Buchwald
(1932)

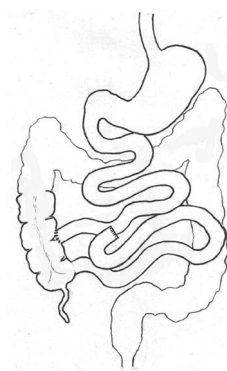


Рис. 10. Операция по Г. Бухвальду и Р. Варко
Fig. 10. Surgery H. Buchwald and R. Varco (1963)

были серьезные негативные эффекты операции, возникавшие независимо от методики ее выполнения у 15–25 % пациентов [5, 10, 25, 67].

Неудовлетворенность большим количеством побочных эффектов еюноилеального шунтирова-

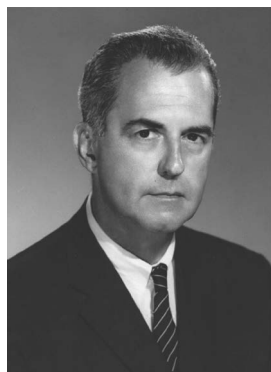


Рис. 11. Вильям Скотт
Fig. 11. William Scott
(1916–1998)

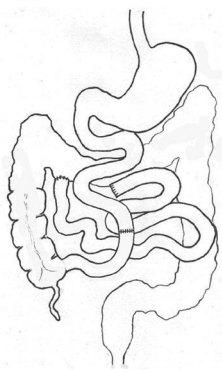


Рис. 12. Операция по В. Скотту
Fig. 12. Surgery W. Scott (1967)



Рис. 13. Ричард Варко
Fig. 13. Richard Varco
(1912–2004)

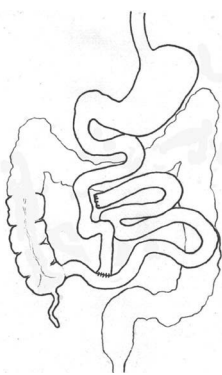


Рис. 14. Операция по Г. Бухвальду и Р. Варко
Fig. 14. Surgery H. Buchwald and R. Varco (1973)

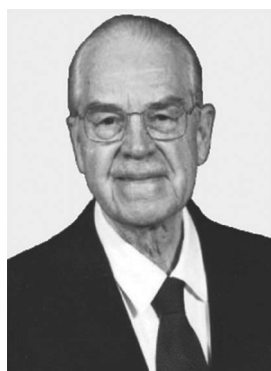


Рис. 15. Эдвард Мейсон
Fig. 15. Edward Mason
(1920)

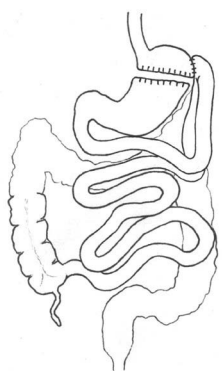


Рис. 16. Операция по Э. Мейсону и Ч. Ито
Fig. 16. Surgery E. Mason and C. Ito (1966)

ния послужила основанием для поиска более безопасных методик хирургического лечения ожирения. В 1966 г. американским хирургом Эдвардом Мэйсоном (Edward Mason) из университета Айовы после продолжительных лабораторных экс-

периментов (совместно с Чикаши Ито, Chikashi Ito) женщине 50 лет была выполнена операция, получившая в литературе название «желудочное шунтирование» (gastric bypass, GB). Идея была позаимствована из методики резекции желудка по Billroth II (с наложением гастроеюнального анастомоза на Ω -петле), широко применявшейся при язвенной болезни [63] (рис. 15, 16).

Через девять месяцев снижение массы тела у пациентки составило 30 кг, и были опубликованы результаты работы [63].

Суть предложенной операции заключалась в продольном пересечении желудка на уровне субкардиальной части. Между проксимальной малой частью (20 % объема) желудка (получившей в литературе название «малого желудка», «желудочного мешочка», pouch) и тощей кишкой на расстоянии 60 см от связки Трейца накладывалось соустье [2, 63].

Представленные в печати Э. Мейсоном и Ч. Ито результаты желудочного шунтирования вызвали широкий интерес хирургов, занимавшихся лечением избыточной массы тела. В течение короткого времени предложенная операция получила широкое распространение и претерпела множество модификаций, направленных на уменьшение частоты побочных эффектов и достижение большей редукции веса [5, 12].

Методику желудочного шунтирования развили в своей работе Уорд Гриффин (Ward Griffen) и его коллеги (Leroy Young, Craig Stevenson) из университета Кентукки, в том же 1977 г. предложившие восстановление непрерывности пищеварительного тракта в варианте Roux-en-Y [9, 39] (рис. 17, 18).

Модификация значительно улучшила оригинальную процедуру по ряду позиций: устранила рефлюкс желчи в малый желудок, уменьшила натяжение гастроеюнального анастомоза (имевшего место при «короткой» брыжейке тонкой кишки) и риск его несостоятельности, а также добавила мальабсорбтивный компонент [4, 33].

В результате поисков методов хирургического лечения избыточной массы тела, лишенных недостатков мальабсорбтивных операций (еюноилеального и желудочного шунтирования), внимание основоположников данного направления было сконцентрировано на концепции механического ограничения количества принимаемой пациентами пищи. Очевидным путем реализации идеи представлялось хирургическое уменьшение объема желудка [5, 12].

В 1971 г. Кеннет Принтен (Kenneth Printen) и Эдвард Мейсон разработали поперечную гастропластику (horizontal gastroplasty, HG), давшую начало и название целой группе бариатрических опе-

раций, отличавшихся в технических деталях [76] (рис. 19, 20).

Методика заключалась в разделении желудка сшивающим аппаратом на меньшую (проксимальную) и большую (дистальную) части, имевшие соустье по большой кривизне. В конце 70-х гг. С. Gomez предложил поперечное прошивание желудка не одним, а двумя рядами аппаратных швов для предотвращения его реканализации, а W. Расе, L. Сагеу и E. Мартин стали формировать соустье между проксимальной и дистальной частями желудка не по большой кривизне, а по середине скрепленного шва [17, 38, 72].

Развивая данную методику, в 1980 г. Майкл Лонг и Джон Коллинс (Michael Long и John Collins) предложили прошивать желудок не поперек, а вдоль малой кривизны (начиная от ближней к пищеводу трети дна желудка по направлению к его антральному отделу), формируя резервуар объемом около 120 мл. Модификация основывалась на идее меньшей растяжимости стенок желудка по малой кривизне и получила название «вертикальная гастропластика» (vertical gastroplasty, VG) [57] (рис. 21).

Для предотвращения дилатации соустья между сформированной малой и основной его частями Н. Лавс предложил накладывать в этой зоне силиконовое кольцо. Методика получила название «вертикальная бандажированная гастропластика» (vertical banded gastroplasty, VBG) [55].

К началу 80-х гг. Э. Мейсон разработал строго стандартизированную технику продольной гастропластики. Объем формируемого по малой кривизне желудка вертикального резервуара, измеряемого в ходе операции, составлял не более 50 мл³. С помощью зонда диаметром 10–12 мм калибровали и диаметр соустья между малой и основной частями желудка. Зону соединения укрепляли полоской полипропиленовой сетки [62] (рис. 22).

Первые результаты предложенного варианта гастропластики оказались очень хорошими, и в течение последующего десятилетия методика стала широко популярной [5, 64].

Однако с начала 90-х гг. XX в. по мере появления и внедрения более эффективных методик хирургического лечения ожирения интерес к продольной гастропластике стал снижаться [16, 45, 60, 75].

В 1979 г. Вальтер Порис (Walter Pories) с коллегами из университета Восточной Каролины (США) (E. Flickinger, D. Meelheim и др.) предложили эффективную операцию, интегрировавшую в себе идеи двух методик, разработанных ранее



Рис. 17. Уорд Гриффин
Fig. 17. Ward Griffen (1928)

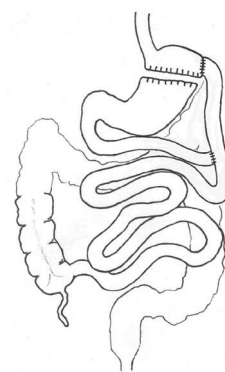


Рис. 18. Операция по У. Гриффину
Fig. 18. Surgery W. Griffen (1977)



Рис. 19. Кеннет Принтен
Fig. 19. Kenneth Printen (1936)

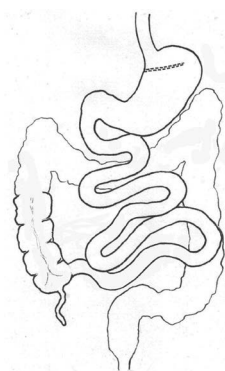


Рис. 20. Операция по Э. Мейсону и К. Принтену
Fig. 20. Surgery E. Mason and K. Printen (1971)

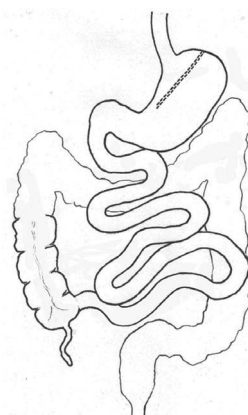


Рис. 21. Операция по М. Лонгу и Дж. Коллинсу
Fig. 21. Surgery M. Long and J. Collins (1980)

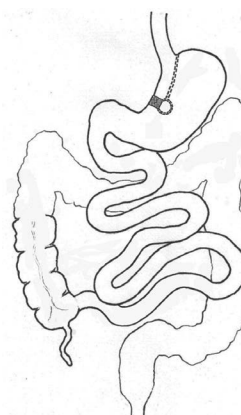


Рис. 22. Операция по Э. Мейсону
Fig. 22. Surgery E. Mason (1980)

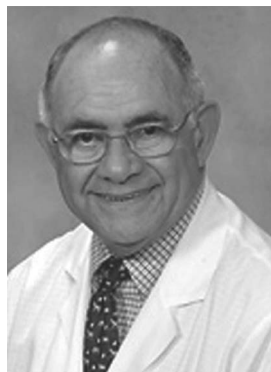


Рис. 23. Вальтер Пориес
Fig. 23. Walter Pories
(1936)

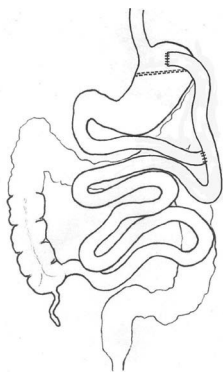


Рис. 24. Операция по В. Пориесу
Fig. 24. Surgery W. Pories (1979)

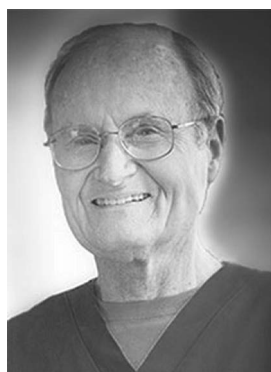


Рис. 25. Оле Пелосо
Fig. 25. Ole Peloso
(1935)

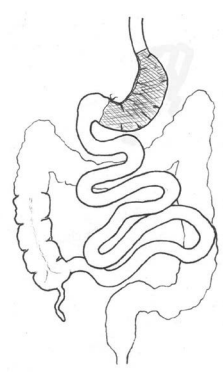


Рис. 26. Операция по Л. Вилкинсону и О. Пелосо
Fig. 26. Surgery L. Wilkinson and O. Peloso (1978)



Рис. 27. Марсел Молина
Fig. 27. Marcel Molina
(1929–2003)

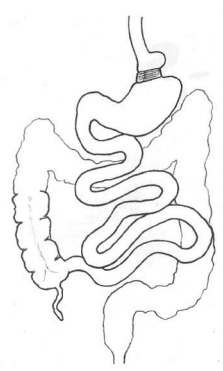


Рис. 28. Операция по М. Молина и Г. Ориа
Fig. 28. Surgery M. Molina and H. Oria (1980)

Э. Мэйсоном: желудочного шунтирования и поперечной гастропластики [74] (рис. 23, 24).

Техническая сторона операции заключалась в полном разделении желудка на две части — проксимальную (меньшую) и дистальную (большую) — аппаратным скрепочным швом. Эвакуация

пищи из «малого» желудка осуществлялась через наложенное с начальным отделом тощей кишки соустье в варианте Roux-en-Y. В литературе процедура получила название Greenville RY gastric bypass и с успехом применялась авторами на протяжении двух десятилетий [39, 75].

В середине 70-х гг. американские хирурги Лоуренс Вилкинсон и Оле Пелосо (Lawrence Wilkinson и Ole Peloso) из университета Нью-Мексико предложили свой вариант рестриктивной операции для лечения избыточной массы тела, целью которой было избежать побочных эффектов шунтирующих методик [98] (рис. 25, 26).

Методика заключалась в обертывании всего желудка, от гастроэзофагеального перехода и до антрального отдела, сеткой из хирургического полиэстера или полипропилена. Для предотвращения компрессии пищевода в его просвет устанавливали зонд диаметром 36 Fr [98].

Предложенная Л. Вилкинсоном и О. Пелосо методика из-за сложности не нашла широкого круга последователей, однако дала начало новому направлению хирургии ожирения, получившему общее название «нерегулируемое бандажирование желудка» (nonadjustable gastric banding, NGB) [5].

Приблизительно в это же время хирурги из Хьюстона Марсел Молина и Горацио Ориа (Marcel Molina и Horacio Oria) для лечения избыточной массы тела разработали собственную методику операции, в которой была заложена аналогичная идея. Для бандажирования применяли полоску от сосудистого протеза (Dacron) шириной 3 см, располагавшуюся ниже гастроэзофагеального перехода на 5 см. Калибровку зоны сужения проводили зондом 32 Fr [65] (рис. 27, 28).

В Европе бандажирование желудка с помощью полосок из хирургических полимерных протезов приблизительно в это же время первыми стали применять шведские хирурги К. Kolle, I. Naslund et al. (L. Granstrom, D. Stockeld и др.) [49, 69]. Однако уже к середине 80-х гг. прошлого века стали очевидны недостатки применения лент из хирургических протезов: пролежни с перфорацией стенки желудка, интенсивный фиброзный процесс с сужением соустья между частями желудка, приводящий к тяжелой дисфагии. Для уменьшения частоты осложнений стали использовать кольца из силикона, однако и этот опыт оказался неудачным [4, 5, 33].

В 1976 г. американским хирургом из Канзаса Лоуренсом Третбаром (Lowrence Tretbar) с коллегами (T. Taylor, E. Sifers) была предложена технически простая и безопасная операция —

уменьшение объема желудка за счет инвагинации его части в просвет органа. Методика получила название «гастропликация» (gastric plication, GP или greater curvature plication, GCP), но до начала XXI в. операция не получила широкого распространения [48, 97] (рис. 29, 30).

С середины 70-х гг. прошлого века концепцию ограничения всасывания нутриентов с целью лечения избыточной массы тела развивал в своих работах основоположник европейской школы бариатрической хирургии, итальянский ученый Никола Скопинаро (Nicola Scopinaro). Совместно с коллегами из университета Генуи (E. Gianetta, D. Civalleri, U. Bonalumi, V. Bachi) Н. Скопинаро разработал собственный вариант оперативного вмешательства, вошедший в литературу под названием «билиопанкреатическое шунтирование» (biliopancreatic diversion, BPD) [91] (рис. 31, 32).

Суть процедуры состояла в резекции дистального отдела желудка в модификации Roux-en-Y. Отводящая от культи желудка петля тонкой кишки имела длину 250 см (позднее — 300 см) от илеоцекального угла. Проксимальная часть тонкой кишки (билиопанкреатическая) соединялась посредством анастомоза с алиментарным отрезком на расстоянии 200 см от желудка (алиментарная петля) и 50 см от слепой кишки (общая петля). Таким образом, из транспорта пищи исключалась вся билиопанкреатическая часть тонкой кишки, создавая эффект мальабсорбции [5, 12, 89, 91].

Контакт нутриентов с пищеварительными ферментами при билиопанкреатическом шунтировании происходил только в общей петле длиной 50 см, еще более ограничивая их всасывание. Кроме того, ограниченный объем культи желудка препятствовал одномоментному приему большого количества пищи [5, 11].

Эффективность разработанной Н. Скопинаро методики оказалась высокой. В фундаментальной работе, вышедшей в печать в 1998 г. и подводившей итог двух десятилетий клинического применения билиопанкреатического шунтирования (2241 пациент), констатировалась стойкая редукция избыточной массы тела и излечение от сахарного диабета 2-го типа в 98 % случаев. Тем не менее побочные эффекты были тоже серьезными: тяжелая диарея, метеоризм, анемия, демпинг-синдром, периферическая невропатия. Наиболее характерным осложнением являлись белковая недостаточность и остеопороз (вследствие мальабсорбции витамина D) [5, 12, 90].

В 1981 г. для устранения избыточной массы тела датские эндокринологи из университета Ко-

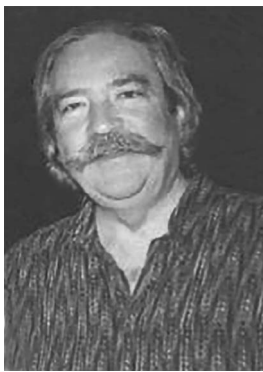


Рис. 29. Лоуренс Третбар
Fig. 29. Lawrence Tretbar
(1933-2007)

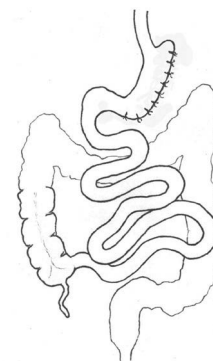


Рис. 30. Операция
по Л. Третбару
Fig. 30. Surgery L. Tretbar
(1976)



Рис. 31. Никола Скопинаро
Fig. 31. Nicola Scopinaro
(1945)

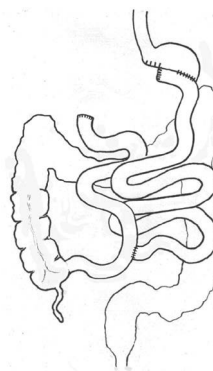


Рис. 32. Операция по
Н. Скопинаро
Fig. 32. Surgery N. Scopinaro
(1979)

пенгагена Оле Нибен и Хенрик Харбо (Ole Nieben и Henrik Harboe) предложили применение внутрижелудочных баллонов. Идея была почерпнута из наблюдения за пациентами с безоаром, терявшими вес до момента извлечения инородных предметов из желудка [70].

Первый коммерческий вариант полиуретанового внутрижелудочного баллона цилиндрической формы с клапаном для раздувания Garren-Edwards Gastric Bubble был разработан в 1984 г. американскими гастроэнтерологами из Уилмингтона (Делавэр) Ллойдом Гарреном и Мари Гаррен (Lloyd Garren и Mary Garren) [35, 36, 42] (рис. 33).

Прототип современных силиконовых внутрижелудочных баллонов (silicone intragastric balloon, SIB) был разработан позднее также американским гастроэнтерологом из Либертивилля (Иллинойс) Фредом Гау (Fred Gau). Коммерческий вариант изделия (IDC) был выпущен компанией INAMED Development Corporation в 1986 г.

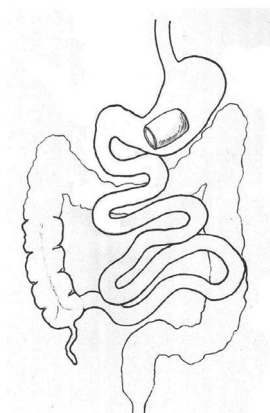


Рис. 33. Баллон Garren–Edwards Gastric Bubble
Fig. 33. Garren-Edwards Gastric Bubble (1984)

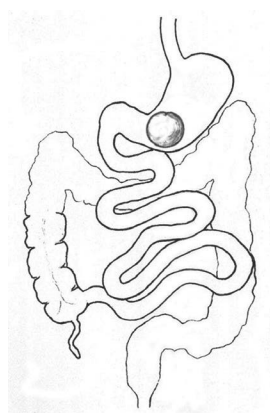


Рис. 34. Баллон INAMED Development Corporation
Fig. 34. INAMED Development Corporation (1986)

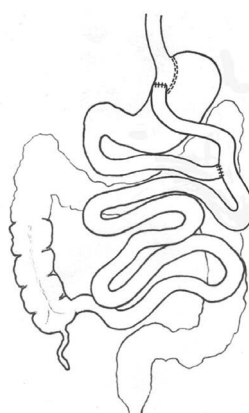


Рис. 35. Операция по Ж. Торресу
Fig. 35. Surgery J. Torres (1983)

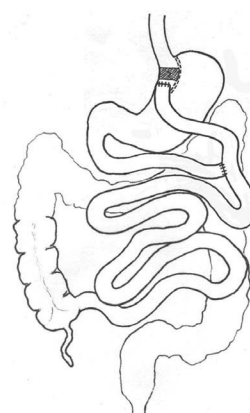


Рис. 36. Операция по П. Салмону
Fig. 36. Surgery P. Salmon (1987)



Рис. 37. Матиас Фоби
Fig. 37. Mathias Fobi (1946)

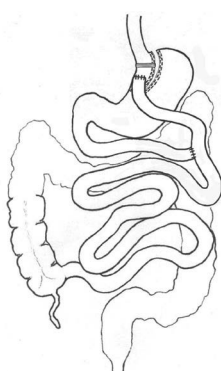


Рис. 38. Операция по М. Фоби
Fig. 38. Surgery M. Fobi (1989)

В дальнейшем как в США, так и в Европе было предложено много вариантов желудочных баллонов, различающихся конструктивно, но созданных по одинаковым принципам: инертность и прочность материала изготовления, рентгенологическая контрастность, способность к регулировке объема [36, 53] (рис. 34).

Продолжала развиваться и методика желудочного шунтирования. В 1983 г. американский хирург Жосе Торрес (Jose Torres) с коллегами (С. Оса, R. Garrison) разработали и описали собственную технику операции. Суть модификации сводилась к формированию маленького резервуара из кардального отдела желудка по малой кривизне за счет наложения аппаратных швов без отсечения основной части органа [5, 96] (рис. 35).

Для профилактики расширения желудочного мешочка при шунтировании канадский хирург из Эдмонта Питер Салмон (Peter Salmon) предложил

его бандажирование сетчатым полимером [5, 84] (рис. 36).

С той же целью калифорнийским хирургом Матисом Фоби (Mathias Fobi) была разработана методика продольного шунтирования с укреплением малого желудка силиконовым бандажом [30] (рис. 37, 38).

В 1988 г. канадские хирурги из Ванкувера Ян Клетор (Iain Cleator) и Роберт Герлей (Robert Gourlay) описали собственную методику сугубо мальабсорбтивной операции, получившей в литературе название «желудочно-тощекишечное шунтирование» (ileo-gastrostomy, IG). Однако распространения данная операция не получила [21, 22] (рис. 39).

Оригинальный вариант продольной гастропластики, явившейся прообразом получившей широкое распространение продольной резекции желудка (sleeve gastrectomy, SG), был предложен в начале 90-х гг. прошлого века британским хирургом из университета Лидса Дэвидом Джонстоном (David Johnston) и коллегами (Jenny Dachtler, Henry Sue-Ling, Roderick Ki). Методика вошла в литературу под авторским названием M & M (Magenstrasse and Mill procedure) и оказалась существенно эффективней продольной гастропластики за счет рестриктивного эффекта длинной желудочной трубки и меньшей частоты дилатации соустья с основной частью желудка [5, 46] (рис. 40).

С конца 80-х гг. прошлого века продолжала развиваться успешная завоевать признание специалистов методика билиопанкреатического шунтирования. Независимо друг от друга Пикардом Марсо (Picard Marceau) из Квебека (Канада) и Дугласом Хессом (Douglas S. Hess) из Огайо (США) была разработана операция, получившая в литературе название «билиопанкреатическое шунтирование с исключением двенадцатиперст-

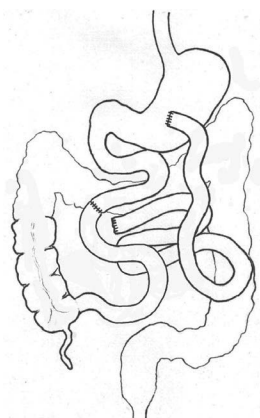


Рис. 39. Операция по Я. Клетору
Fig. 39. Surgery I. Cleator (1982)

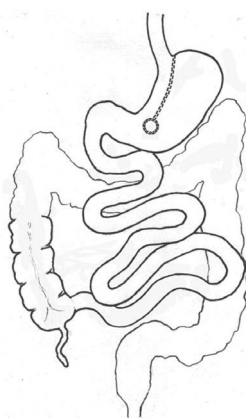


Рис. 40. Операция по Д. Джонстону
Fig. 40. Surgery D. Johnston (1992)

ной кишки» (BPD with duodenal switch, BPD with DS) [42, 59].

Анализируя причины набора веса пациентами после рестриктивных бариатрических вмешательств и желая добавить мальабсорбтивный компонент, Д. Хесс совместил классическую методику билиопанкреатического шунтирования и предложенную для лечения билиарного рефлюкса в пищевод Томом ДеМистером (Tom DeMeester) дуоденоюностомию [5, 27] (рис. 41, 42).

Модификация, предложенная П. Марсо и др. (Simon Biron, Roth-Andre Bourque и др.) в 1990 г., предполагала ряд важных изменений, направленных на снижение побочных эффектов операции. Удаление большей части (70–80 %) желудка по большой кривизне создавало важный рестриктивный компонент операции, а сохранение пилорического сфинктера с начальной частью луковицы двенадцатиперстной кишки позволяло предотвратить демпинг-синдром и избежать образования язв в зоне гастроэнтероанастомоза [59] (рис. 43, 44).

Практически в этот же временной отрезок продолжался процесс поиска надежной и безопасной конструкции бандажа для «сегментирования» желудка. В 1985 г. шведский хирург Даг Халберг (Dag Hallberg) запатентовал коммерческий вариант регулируемого желудочного бандажа (Swedish Adjustable Gastric Band, SAGB). В 1987 г. использование SAGB было разрешено в Швеции, а в 1996 г. — и в других европейских странах [5, 40, 94].

В Америке пионером применения регулируемого желудочного бандажа собственной конструкции стал хирург из Нью-Джерси Любомир Кузьмак (Lubomir Kuzmak). Занимаясь данным направлением хирургии, он с 1983 г. широко использовал обычный силиконовый бандаж и интенсивно ра-



Рис. 41. Дуглас Хесс
Fig. 41. Douglas S. Hess (1930)

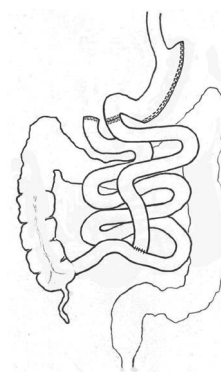


Рис. 42. Операция по Д. Хессу и Д. Хессу-младшему
Fig. 42. Surgery D. Hess and D. Hess (1988)

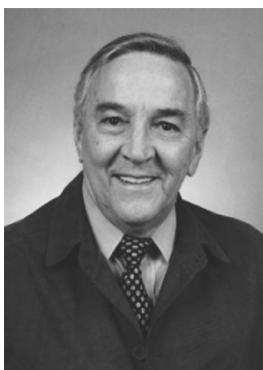


Рис. 43. Пикард Марсо
Fig. 43. Picard Marceau (1932)

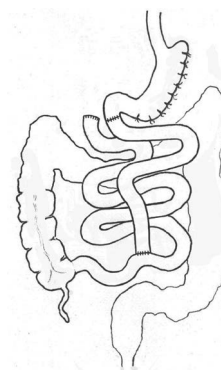


Рис. 44. Операция по П. Марсо
Fig. 44. Surgery P. Marceau (1990)



Рис. 45. Любомир Кузьмак
Fig. 45. Lubomir Kuzmak (1929–2006)

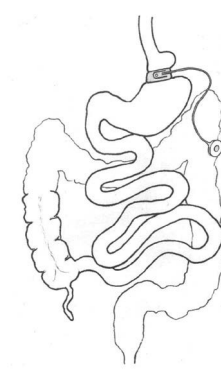


Рис. 46. Бандаж Л. Кузьмака
Fig. 46. Bandage L. Kuzmak (1986)

ботал над его усовершенствованием. Клинические результаты были опубликованы автором в 1986 г. и показали очевидные преимущества регулируемого желудочного бандажа перед обычным аналогом [5, 54] (рис. 45, 46).

Первые результаты применения регулируемого желудочного бандажа, как и всех других бариатрических процедур, были весьма обнадеживающими.



Рис. 47. Джузеппе Нойа
Fig. 47. Giuseppe Noya
(1947)

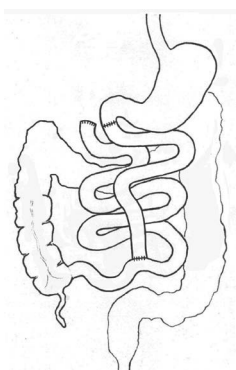


Рис. 48. Операция по Дж. Нойа
Fig. 48. Surgery G. Noya
(1996)



Рис. 49. Марио Морино
Fig. 49. Mario Morino
(1957)



Рис. 50. Митику Белачев
Fig. 50. Mitiku Belachev
(1942)



Рис. 51. Дуглас Хесс-младший
Fig. 51. Douglas W. Hess
(1955)



Рис. 52. Алан Виттгров
Fig. 52. Alan Wittgrove
(1950)

Пик использования данной методики пришелся на середину — конец прошлого — первое десятилетие этого века. Однако по мере накопления опыта стали понятны основные недостатки методики: смещение бандажа и дилатация маленького желудка [5, 6, 13, 26, 28, 29, 78, 93].

Интересное развитие методика билиопанкреатического шунтирования получила в варианте, пред-

ложенном итальянским хирургом из университета Сазари Джузеппе Нойа (Giuseppe Noya) с коллегами (M. Cossu, M. Coppola и др.) в 1996 г. В отличие от классического варианта операции и последующих модификаций, процедура не предусматривала никакого рестриктивного компонента и была специально разработана для лечения метаболических нарушений у пациентов с нормальной массой тела [71] (рис. 47, 48).

Техника предусматривала выключение двенадцатиперстной кишки (DS) без резекции желудка. Сохранение пилорического сфинктера позволяло минимизировать риск возникновения демпинг-синдрома [71].

Новую эру в хирургическом лечении ожирения и ассоциированных с ним заболеваний открыло широкое развитие малоинвазивных методик. С начала 90-х гг. прошлого века к лапароскопическим технологиям были адаптированы практически все применяемые в бариатрической хирургии оперативные вмешательства. Очевидным преимуществом нового подхода стало снижение частоты развития раневой инфекции, послеоперационных вентральных грыж, которые представляли собой проблему у пациентов с избыточной массой тела [5, 12, 20].

Впервые лапароскопическая имплантация регулируемого желудочного бандажа была осуществлена итальянским хирургом из Павии Антонио Катона (Antonio Catona) с коллегами (M. Gossenberg, A. La Manna, G. Mussini) в 1992 г. Несколькими месяцами позднее подобную операцию выполнил австралийский хирург из Сауфпорта Руссель Бродбент (Russell Broadbent) с коллегами (M. Tracy, P. Harrington) [8, 18].

В 1993 г. практически одновременно тремя независимыми группами европейских хирургов во главе с Марио Морино (Mario Morino) в Турине (Италия), Митику Белачевым (Mitiku Belachew) и Гаєм Бернардом Кадере (Gay Bernard Cadere) в Бельгии было выполнено лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка (LAGB) [6, 15, 66] (рис. 49, 50).

В течение короткого времени техника хирургического вмешательства была усовершенствована и частота осложнений имплантации бандажа (миграции, пролежни, дисфагия) снижена до минимума [5, 7, 13, 26, 28, 29, 67, 79].

В том же 1993 г., развивая идею рестриктивных вмешательств на желудке с использованием лапароскопических технологий, Антонио Катона выполнил продольную бандажированную гастропластику (LVBG). Несколькими месяцами позже Дуглас Хесс-младший (Douglas W. Hess) осуществил первую подобную операцию в Северной Америке [19, 43] (рис. 51).

Еще одним важным событием 1993 г. стало первое в мире лапароскопическое шунтирование желудка, выполненное американским хирургом из Сан-Диего Аланом Виттгровом (Alan Wittgrove) с коллегами (W. Clark, L. Tremblay). Все анастомозы накладывали с помощью сшивающих аппаратов в модификации Roux-en-Y (LRYGB) [99] (рис. 52).

В 1994 г. группа шведских хирургов (Н. Lönroth, J. Dalenbäck, E. Haglind, L. Lundell) из университетской клиники Гетеборга разработала аналогичную операцию с ручной техникой формирования всех соустьев [58].

В 1997 г. американский хирург из Северной Калифорнии Роберт Рутледж (Robert Rutledge), обратившись к идеям Э. Мэйсона спустя почти три десятилетия, разработал технику лапароскопического желудочного шунтирования с формированием только одного анастомоза на Ω -петле. Методика получила название «мини-желудочное шунтирование» (mini-gastric bypass, MGB). В течение короткого времени операция завоевала широкую популярность [83] (рис. 53, 54).

Первое лапароскопическое билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки (LBPD with DS) было выполнено в 1999 г. под руководством Мишеля Ганье (Michel Gagner) американскими хирургами из Нью-Йорка Кристин Рен (Christine Ren) и Эммой Паттерсон (Emma Patterson) [80].

Практически тогда же сложность лапароскопического выполнения желудочного и билиопанкреатического шунтирования в совокупности с высокими рисками осложнений у пациентов со сверхожирением подвели к мысли выполнения оперативного вмешательства в два этапа, первым из которых была рукавная резекция желудка (sleeve gastrectomy, SG). Впервые подобная операция была выполнена в 2000 г. в Нью-Йорке Джоном Реганом (John Regan) с коллегами (W. Inabet и A. Pomp) также под руководством Мишеля Ганье [5, 12, 78] (рис. 55, 56).

Достаточно быстро стало понятно, что методика дает хороший эффект и в изолированном виде. Отмеченное обстоятельство в совокупности с относительной простотой выполнения операции обеспечили ей широкую популярность [5, 12, 20].

Возрождение интереса к гастропликации в эру лапароскопической бариатрической хирургии в значительной степени было обусловлено стремлением к снижению себестоимости и повышению безопасности оперативного вмешательства. Считается, что приоритет выполнения подобной операции с применением эндовидеохирургической техники (laparoscopic greater curvature plication,



Рис. 53. Роберт Рутледж
Fig. 53. Robert Rutledge (1951)

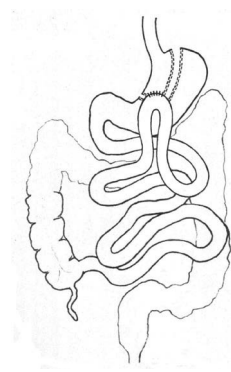


Рис. 54. Операция по Р. Рутледжу
Fig. 54. Surgery R. Rutledge (1997)



Рис. 55. Мишель Ганье
Fig. 55. Michel Gagner (1960)

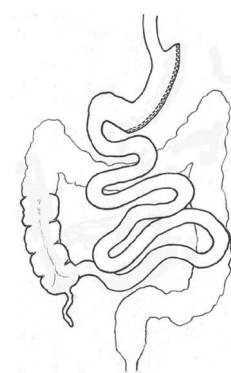


Рис. 56. Операция по Дж. Регану и М. Ганье
Fig. 56. Surgery J. Regan and M. Gagner (2000)



Рис. 57. Мохамад Талебпур
Fig. 57. Mohammad Talebpour (1964)



Рис. 58. Альмино Рамос
Fig. 58. Almino Ramos (1965)

LGCP) в 2000 г. принадлежит иранскому врачу Мохамаду Талебпуру (Mohammad Talebpour). Семью годами позднее методику стал применять в клинической практике бразильский хирург Альмино Рамос (Almino Ramos), и в течение короткого времени процедура получила широкое распространение [32, 77, 95] (рис. 57, 58).



Рис. 59. Аурео де Паула
Fig. 59. Aureo de Paula
(1960)

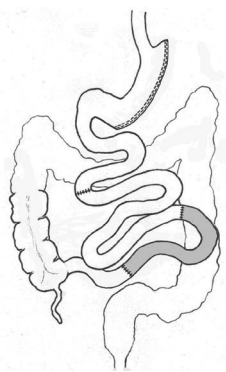


Рис. 60. Операция по А. де Паула
Fig. 60. Surgery A. de Paula (2003)

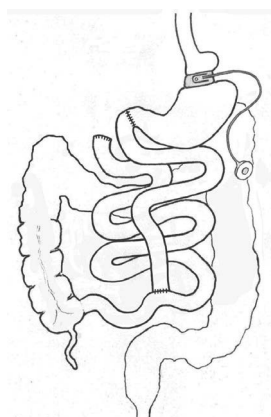


Рис. 61. Операция
по М. Ганье
Fig. 61. Surgery M. Gagner
(2001)

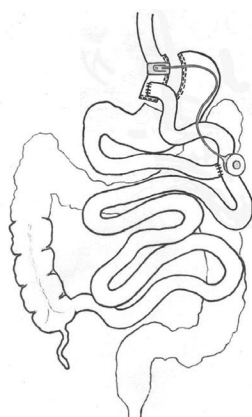


Рис. 62. Операция по Р. Гоббл
Fig. 62. Surgery R. Gobble
(2004)

В 2003 г. группой бразильских хирургов из Сан-Паулу (A. Macedo, A. Prudente и др.) под руководством Аурео де Паула (Aureo de Paula) для лечения нарушений углеводного обмена была апробирована новая операция [24] (рис. 59, 60).

Суть процедуры заключалась в выполнении стандартной продольной резекции желудка и изо-перистальтической транспозиции участка тощей кишки длиной 100 см (отсеченного в 50 см от связки Трейца) в подвздошную кишку на расстоянии 50 см от илеоцекального перехода. Клиническому применению методики предшествовали почти два десятилетия лабораторных экспериментов, проведенных многими хирургами и исследователями [50, 61].

Идея операции основывалась на гипотезе о различной экзо- и эндокринной активности проксимальных и дистальных отделов тонкой кишки, возникающих в ответ на стимуляцию химусом.

Поступление в просвет пищеварительного тракта нутриентов вызывает синтез многих биологически активных веществ, многие из которых обладают системным эффектом. Применительно к возникающим при избыточной массе тела метаболическим нарушениям наибольший интерес представляют химические соединения, напрямую (глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид и др.) или опосредованно (глюкагон и др.) стимулирующие синтез инсулина островковыми клетками поджелудочной железы. Перемещение отдельных участков тонкой кишки, как показали эксперименты, позволяет увеличить продукцию потенцирующих синтез инсулина биологически активных субстанций [61].

В этот же временной отрезок был предложен целый ряд гибридных методик, сочетающих в себе компоненты хорошо известных оперативных вмешательств [5].

В 2001 г. М. Ганье совместно со швейцарскими коллегами (Rudolf Steffen, Laurent Biertho и Fritz Horber) вместо продольной резекции желудка, являющейся частью разработанного Д. Хесом и П. Марсо билиопанкреатического шунтирования с выключением двенадцатиперстной кишки, для создания рестриктивного компонента предложили дополнить операцию имплантацией регулируемого бандажа [34] (рис. 61).

В 2004 г. хирург из Нью-Йорка Риян Гоббл (Ryan Gobble) с коллегами (Manish Parikh, Matthew Greives и др.) для предотвращения дилатации формируемого при вертикальном шунтировании маленького желудка предложил накладывать на него регулируемый желудочный бандаж (adjustable banded Roux-en-Y gastric bypass, ABRYGB). Процедура не была оригинальной и развивала идеи М. Фоби, пропагандировавшего похожую методику с начала 90-х гг. XX в. [37] (рис. 62).

Продолжением развития идеи хирургической коррекции метаболических нарушений стало клиническое исследование методики дуоденоеюнального шунтирования (duodenal-jejunal bypass, DJB), начатое в 2005 г. коллективом других бразильских хирургов (C. Schiavon, J. Pinheiro и др) во главе с Рикардо Кохеном (Ricardo Cohen) [23] (рис. 63, 64).

Суть операции сводилась к выключению из транспорта нутриентов двенадцатиперстной и начальных отделов тощей кишки (30 см). Двенадцатиперстная кишка пересекалась ниже пилорического сфинктера на 2 см. Непрерывность пищеварительного тракта восстанавливали наложением пилороеюноанастомоза и энтеро-энтеро соустья в варианте Roux-en-Y на расстоянии 50 см от желудка [23].

Идея операции основывалась на экспериментальных работах Франческо Рубино и Жака Мареско (Francesco Rubino и Jacques Marescaux), доказавших высокую эффективность методики в коррекции сахарного диабета [82].

В 2007 г. испанский хирург из Мадрида Андрес Санчес-Пернау (Andrés Sánchez-Pernaute) и др. (M. Rubio Herrera, E. Pérez-Aguirre и др.) разработал оригинальную технику лапароскопического билиопанкреатического шунтирования с созданием одного анастомоза между желудком и тонкой кишкой на Ω -петле. Операция в литературе получила название SADI-S (single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy) [86] (рис. 65, 66).

Для снижения риска образования язв в зоне анастомоза культи желудка с тонкой кишкой авторы предусмотрели сохранение пилорического сфинктера. Сустье формировалось между начальным отделом двенадцатиперстной кишки и подвздошной кишкой на расстоянии 200 см от илеоцекального перехода. Таким образом, в отличие от классического билиопанкреатического шунтирования, алиментарная и общая петли объединялись в одну. Через три года авторы опубликовали результаты 50 подобных операций с хорошими исходами [86, 87].

Из предложенных инновационных способов лечения ожирения наиболее интересными представляются методика эндоскопического уменьшения объема желудка (endoscopically vertical gastroplasty, EGP) и внутрипросветного дуодено-еюнального шунтирования (duodenal-jejunal bypass sleeve, DJBS) [31, 82].

В 2008 г. Роберто Фогель (Roberto Fogel) совместно с коллегами (Juana De Fogel, Ydaly Bonilla и Rafael De La Fuente) из Каракаса (Венесуэла) представил результаты эндоскопического уменьшения объема желудка по типу вертикальной гастропластики с помощью внутрипросветного сшивающего аппарата Bard Endo-Cinch Suturing System (C.R. Bard Inc.), выполненного в период с 2003 по 2005 г. После этого в течение короткого времени эндоскопическая гастропластика и подобные ей процедуры (Transoral gastroplasty — TOG, Primary Obesity Surgery Endoluminal procedure — POSE и др.) вошли в арсенал лечебных методик многих клинических центров [31, 52] (рис. 67).

В 2008 г. Леонардо Родригес-Грунерт (Leonardo Rodriguez-Grunert) с коллегами (Manoel Neto, Munir Alamo и др.) из нескольких центров Латинской и Северной Америки представили результаты эндоскопической установки в двенадцатиперстную и начальные отделы тощей кишки специального полимерного имплантата (EndoBarrier™ Sistem),



Рис. 63. Рикардо Кохен
Fig. 63. Ricardo Cohen (1962)

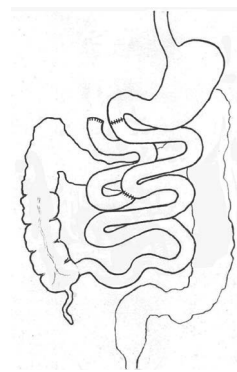


Рис. 64. Операция по Р. Кохену
Fig. 64. Surgery R. Cohen (2005)



Рис. 65. Андрес Санчес-Пернау
Fig. 65. Andrés Sánchez-Pernaute (1964)

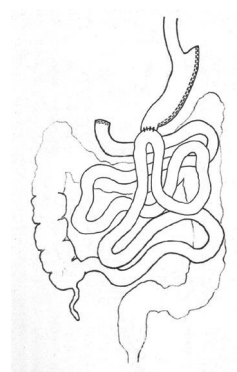


Рис. 66. Операция по А. Санчес-Пернау
Fig. 66. Surgery A. Sánchez-Pernaute (2007)

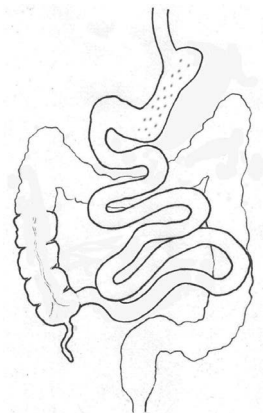


Рис. 67. Процедура Р. Фогеля
Fig. 67. Procedure R. Fogel (2003)

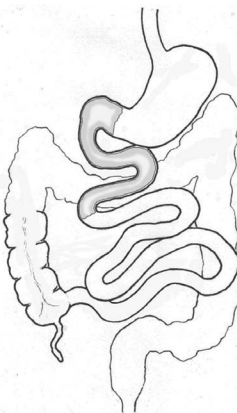


Рис. 68. Процедура Л. Родригес-Грунерт
Fig. 68. Procedure L. Rodriguez-Grunert (2008)

имеющего форму рукава длиной 60 см. Идея процедуры состояла в исключении контакта начальных отделов тонкой кишки с пищей. Работа Л. Родригес-Грунерт положила начало целой серии похожих клинических исследований [52, 81] (рис. 68).

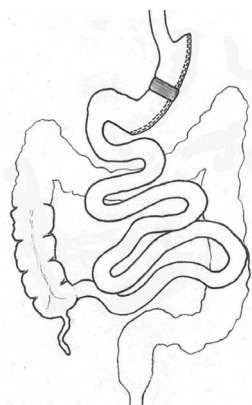


Рис. 69. Операция У. Александера
Fig. 69. Surgery W. Alexander (2006)

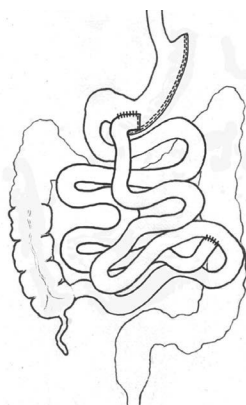


Рис. 70. Операция С. Санторо
Fig. 70. Surgery S. Santoro (2007)

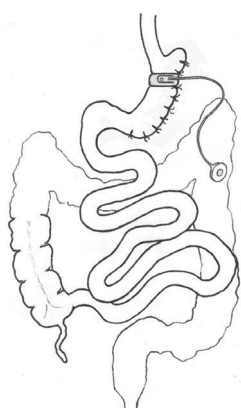


Рис. 71. Операция по Ч. Хуангу
Fig. 71. Surgery C. Huang (2009)

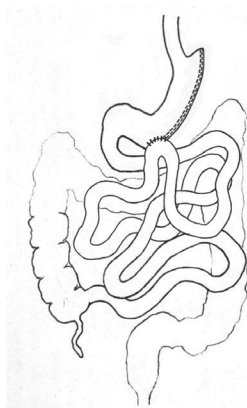


Рис. 72. Операция по В. Муй
Fig. 72. Surgery W. Mui (2012)

В 2006 г. американским хирургом из Цинциннати Уэсли Александером (Wesley Alexander) с коллегами (Lisa Hawver и Hope Goodman) была апробирована методика бандажированной продольной резекции желудка (banded sleeve gastrectomy, BSG) [3, 47] (рис. 69).

В 2007 г. группой бразильских хирургов (Luis Carlos Castro, Manoel Carlos Prieto Velhote и др.) во главе с Сергио Санторо (Sergio Santoro) для коррекции сахарного диабета 2-го типа была предложена собственная операция. Процедура совмещала в себе продольную резекцию желудка и частичное шунтирование двенадцатиперстной кишки за счет наложения гастроэнтероанастомоза. Авторы назвали методику sleeve gastrectomy with transit bipartition (SG with TB) [88] (рис. 70).

Развивая философию сугубо рестриктивного направления хирургии ожирения, группа хирур-

гов из Тайваня во главе с Чин Куном Хуангом (Chih Kun Huang, Chi Hsien Lo, Asim Shabbir, Chi Ming Tai) в 2009 г. апробировала методику операции, сочетающую в себе выполнение лапароскопической гастропластики и установку регулируемого желудочного бандажа [44] (рис. 71).

В 2012 г. коллективом хирургов из Гонконга (Wilfred Lik Man Mui, Danny Wai Hung Lee, Katherine Kar Yee Lam) была разработана комбинация продольной резекции желудка с предложенным С. Санторо частичным шунтированием двенадцатиперстной кишки. Суть доработки заключалась в формировании только одного анастомоза (желудочно-тонкокишечного) на Ω -петле (sleeve gastrectomy with loop bipartition) [68] (рис. 72).

Таковы основные этапы развития хирургии ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Изложенные исторические коллизии, безусловно, не отражают всего многообразия происходивших за шесть десятилетий событий, рождавшихся и угасавших идей, достигнутых успехов и горьких неудач. Однако даже столь краткий обзор позволяет представить масштаб научного таланта и хирургической смелости пионеров и идеологов данного направления, понять движение творческой мысли, нацеленной на решение новой и малоизученной проблемы — оказания помощи людям, страдающим избыточной массой тела. Из широкого спектра представленных хирургических вмешательств проверку временем прошли далеко не все процедуры. В настоящее время для лечения ожирения и метаболических нарушений научные сообщества рекомендуют операции регулируемого желудочного бандажирования, продольной резекции желудка, желудочного и билиопанкреатического шунтирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alden JF. Gastric and Jejunoileal Bypass. *Arch Surg.* 1977;112(7):799. doi: 10.1001/archsurg.1977.01370070011001.
2. Alder RL, Terry BE. Measurement and standardization of the gastric pouch in gastric bypass. *Surg Gynecol Obstet.* 1977;144(5):762-763.
3. Alexander JW, Martin Hawver LR, Goodman HR. Banded sleeve gastrectomy – initial experience. *Obes Surg.* 2009;19(11):1591-1596. doi: 10.1007/s11695-009-9964-x.
4. Angelchik JP, Cohen R. A new surgical procedure for the treatment of gastroesophageal reflux and hiatal hernia. *Surg Gynecol Obstet.* 1979;148(2):246-248.

5. Baker MT. The history and evolution of bariatric surgical procedures. *Surg Clin North Am.* 2011;91(6): 1181-1201. doi: 10.1016/j.suc.2011.08.002.
6. Belachew M, Legrand MJ, Defechereux TH, et al. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding in the treatment of morbid obesity. *Surg Endosc.* 1994;8(11):354-356. doi: 10.1007/bf00188302.
7. Belachew M, Legrand M, Lismonde VVM, et al. Laparoscopic Adjustable Gastric Banding. *World J Surg.* 1998;22(9):955-963. doi: 10.1007/s002689900499.
8. Broadbent R, Tracey M, Harrington P. Laparoscopic Gastric Banding: a preliminary report. *Obes Surg.* 1993;3(1):63-67. doi: 10.1381/096089293765559791.
9. Brolin RE. Long limb Roux en Y gastric bypass revisited. *Surg Clin North Am.* 2005;85(4):807-817. doi: 10.1016/j.suc.2005.03.003.
10. Brown RG, O'Leary JP, Woodward ER. Hepatic effects of jejunoileal bypass for morbid obesity. *Am J Surg.* 1974;127(1):53-58. doi: 10.1016/0002-9610(74)90011-7.
11. Buchwald H. Lowering of Cholesterol Absorption and Blood Levels by Ileal Exclusion: Experimental Basis and Preliminary Clinical Report. *Circulation.* 1964;29(5):713-720. doi: 10.1161/01.cir.29.5.713.
12. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(8):1126-1135. doi: 10.1007/s11695-014-1354-3.
13. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724-1737. doi: 10.1001/jama.292.14.1724.
14. Buchwald H, Varco RL. A bypass operation for obese hyperlipidemic patients. *Surgery.* 1971;70(1):62-70.
15. Cadiere GB, Bruyns J, Himpens J, Favretti F. Laparoscopic gastropasty for morbid obesity. *Br J Surg.* 1994;81(10):1524-1524. doi: 10.1002/bjs.1800811042.
16. Capella JF, Capella RF. The weight reduction operation of choice: Vertical banded gastropasty or gastric bypass? *Am J Surg.* 1996;171(1):74-79. doi: 10.1016/s0002-9610(99)80077-4.
17. Carey LC, Martin EW. Treatment of morbid obesity by gastric partitioning. *World J Surg.* 1981;5(6):829-831. doi: 10.1007/bf01657970.
18. Catona A, Gossenberg M, La Manna A, Mussini G. Laparoscopic Gastric Banding: preliminary series. *Obes Surg.* 1993;3(2):207-209. doi: 10.1381/096089293765559610.
19. Catona A, Gossenberg M, Mussini G, et al. Videolaparoscopic Vertical Banded Gastropasty. *Obes Surg.* 1995;5(3):323-326. doi: 10.1381/096089295765557728.
20. Celio AC, Pories WJ. A History of Bariatric Surgery: The Maturation of a Medical Discipline. *Surg Clin North Am.* 2016;96(4):655-667. doi: 10.1016/j.suc.2016.03.001.
21. Cleator IGM, Dingee CK, Birmingham CL, et al. The Mechanism of Weight Loss after Ileo-gastrostomy for Morbid Obesity. *Obes Surg.* 1991;1(3):271-274. doi: 10.1381/096089291765560980.
22. Cleator IG, Gourlay RH. Ileogastrostomy for morbid obesity. *Can J Surg.* 1988;31(2):114-116.
23. Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, et al. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m²: a report of 2 cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(2): 195-197. doi: 10.1016/j.soard.2007.01.009.
24. de Paula AL, Macedo AL, Prudente AS, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition ("neuroendocrine brake") – pilot study of a new operation. *Surg Obes Relat Dis.* 2006;2(4):464-467. doi: 10.1016/j.soard.2006.03.005.
25. Deitel M, Shahi B, Anand PK, et al. Long-term Outcome in a Series of Jejunoileal Bypass Patients. *Obes Surg.* 1993;3(3):247-252. doi: 10.1381/096089293765559250.
26. DeMaria EJ, Sugerman HJ, Meador JG, et al. High Failure Rate After Laparoscopic Adjustable Silicone Gastric Banding for Treatment of Morbid Obesity. *Ann Surg.* 2001;233(6):809-818. doi: 10.1097/00000658-200106000-00011.
27. DeMeester TR, Fuchs KH, Ball CS, et al. Experimental and Clinical Results with Proximal End-to-End Duodenojejunoscopy for Pathologic Duodenogastric Reflux. *Ann Surg.* 1987;206(4):414-426. doi: 10.1097/00000658-198710000-00003.
28. Fielding GA, Ren CJ. Laparoscopic adjustable gastric band. *Surg Clin North Am.* 2005;85(1):129-140. doi: 10.1016/j.suc.2004.10.004.
29. Fielding GA, Rhodes M, Nathanson LK. Laparoscopic gastric banding for morbid obesity. *Surgical Endoscopy.* 2014;13(6):550-554. doi: 10.1007/s004649901038.
30. Fobi M. Why the Operation I Prefer is Silastic Ring Vertical Gastric Bypass. *Obes Surg.* 1991;1(4):423-426. doi: 10.1381/096089291765560854.
31. Fogel R, De Fogel J, Bonilla Y, De La Fuente R. Clinical experience of transoral suturing for an endoluminal vertical gastropasty: 1-year follow-up in 64 patients. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(1):51-58. doi: 10.1016/j.gie.2007.10.061.
32. Fried M, Dolezalova K, Buchwald JN, et al. Laparoscopic greater curvature plication (LGCP) for treatment of morbid obesity in a series of 244 patients. *Obes Surg.* 2012;22(8):1298-1307. doi: 10.1007/s11695-012-0684-2.

33. Frydenberg HB. Modification of Gastric Banding, Using a Fundal Suture. *Obes Surg.* 1991;1(3):315-317. doi: 10.1381/096089291765561088.
34. Gagner M, Steffen R, Biertho L, Horber F. Laparoscopic adjustable gastric banding with duodenal switch for morbid obesity: technique and preliminary results. *Obes Surg.* 2003;13(3):444-449. doi: 10.1381/096089203765887813.
35. Garren M, Garren L, Giordano F. The Garren-Gastric Bubble: a treatment for the morbidly obese. *Endosc Rev.* 1984;2:57-60.
36. Gleysteen JJ. A history of intragastric balloons. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(2):430-435. doi: 10.1016/j.soard.2015.10.074.
37. Gobble RM, Parikh MS, Greives MR, et al. Gastric banding as a salvage procedure for patients with weight loss failure after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc.* 2008;22(4):1019-1022. doi: 10.1007/s00464-007-9609-x.
38. Gomez CA. Gastroplasty in the surgical treatment of morbid obesity. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(2 Suppl):406-415. doi: 10.1093/ajcn/33.2.406.
39. Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. A Prospective Comparison of Gastric and Jejunoileal Bypass Procedures for Morbid Obesity. *Ann Surg.* 1977;186(4):500-9. doi: 10.1097/00000658-197710000-00012.
40. Hallberg D, Forsell O. Ballongband vid behandling av massiv övervikt. *Svensk Kiriurgi.* 1985;43(2):106-108.
41. Henrikson V. Can Small Bowel Resection Be Defended as Therapy for Obesity? *Obes Surg.* 1994;4(1):54-54. doi: 10.1381/096089294765558926.
42. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg.* 1998;8(3):267-282. doi: 10.1381/096089298765554476.
43. Hess DW, Hess DS. Laparoscopic Vertical Banded Gastroplasty with Complete Transection of the Staple-Line. *Obes Surg.* 1994;4(1):44-46. doi: 10.1381/096089294765558890.
44. Huang CK, Lo CH, Shabbir A, Tai CM. Novel bariatric technology: laparoscopic adjustable gastric banded plication: technique and preliminary results. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(1):41-45. doi: 10.1016/j.soard.2011.03.005.
45. Iannelli A, Amato D, Addeo P, et al. Laparoscopic conversion of vertical banded gastroplasty (Mason MacLean) into Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2008;18(1):43-46. doi: 10.1007/s11695-007-9255-3.
46. Johnston D, Dachtler J, Sue-Ling HM, et al. The Magenstrasse and Mill Operation for Morbid Obesity. *Obes Surg.* 2003;13(1):10-16. doi: 10.1381/096089203321136520.
47. Karcz WK, Marjanovic G, Grueneberger J, et al. Banded sleeve gastrectomy using the GaBP ring – surgical technique. *Obes Facts.* 2011;4(1):77-80. doi: 10.1159/000324569.
48. Kirk RM. An experimental trial of gastric plication as a means of weight reduction in the rat. *Br J Surg.* 1969;56(12):930-933. doi: 10.1002/bjs.1800561216.
49. Kolle K. Gastric banding. In: Proceedings of the OMGI 7th Congress; 1982; Stockholm.
50. Koopmans HS, Sclafani A, Fichtner C, Aravich PF. The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH-obese rats. *Am J Clin Nutr.* 1982;35(2):284-293. doi: 10.1093/ajcn/35.2.284.
51. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg.* 1954;140(3):439-448.
52. Kumar N. Endoscopic therapy for weight loss: Gastroplasty, duodenal sleeves, intragastric balloons, and aspiration. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(9):847-859. doi: 10.4253/wjge.v7.i9.847.
53. Kurian M, Wolfe B, Ikramuddin S. Metabolic Syndrome and Diabetes: Medical and Surgical Management. New York: Springer; 2015.
54. Kuzmak L. Silicone gastric banding: a simple and effective operation for morbid obesity. *Contemp Surg.* 1986;28:13-18.
55. Laws HL. Standardized gastroplasty orifice. *Am J Surg.* 1981;141(3):393-394. doi: 10.1016/0002-9610(81)90206-3.
56. Lewis LA. "Short-Circuiting" of the Small Intestine. *JAMA.* 1962;182(1):77. doi: 10.1001/jama.1962.03050400079017b.
57. Long M, Collins JP. The Technique and Early Results of High Gastric Reduction for Obesity. *ANZ J Surg.* 1980;50(2):146-149. doi: 10.1111/j.1445-2197.1980.tb06653.x.
58. Lönroth H, Dalenbäck J, Haglind E, Lundell L. Laparoscopic gastric bypass. *Surg Endosc.* 1996;10(6):636-638. doi: 10.1007/bf00188517.
59. Marceau P, Biron S, Bourque RA, et al. Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy. *Obes Surg.* 1993;3(1):29-35. doi: 10.1381/096089293765559728.
60. Marsk R, Jonas E, Gartzios H, et al. High revision rates after laparoscopic vertical banded gastroplasty. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(1):94-98. doi: 10.1016/j.soard.2008.05.011.
61. Mason EE. Ileal Transposition and Enteroglucagon/GLP-1 in Obesity (and Diabetic?) Surgery. *Obes Surg.* 1999;9(3):223-8. doi: 10.1381/096089299765553070.
62. Mason EE. Vertical Banded Gastroplasty for Obesity. *Arch Surg.* 1982;117(5):701. doi: 10.1001/archsurg.1982.01380290147026.
63. Mason EE, Ito C. Gastric Bypass in Obesity. *Surg Clin North Am.* 1967;47(6):1345-1351. doi: 10.1016/s0039-6109(16)38384-0.

64. Mason E, Maher J, Scott D, et al. Ten years of vertical banded gastroplasty for severe obesity. *Probl Gen Surg*. 1992;9(2):280-289.
65. Molina M, Oria H. Gastric segmentation: a new, safe, effective, simple, readily revised and fully reversible surgical procedure for the correction of morbid obesity. In: *Proceedings of the 6th Bariatric Surgery Colloquium*; 1983 Jun 2-3; Iowa City.
66. Morino M, Toppino M, Garrone C, Morino F. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding for the treatment of morbid obesity. *Br J Surg*. 1994;81(8):1169-1170. doi: 10.1002/bjs.1800810829.
67. Moshiri M, Osman S, Robinson TJ, et al. Evolution of bariatric surgery: a historical perspective. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(1): W40-48. doi: 10.2214/AJR.12.10131.
68. Mui WL, Lee DW, Lam KK. Laparoscopic sleeve gastrectomy with loop bipartition: A novel metabolic operation in treating obese type II diabetes mellitus. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(2):56-58. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.12.002.
69. Naslund E, Granstrom L, Stockeld D, Backman L. Marlex Mesh Gastric Banding: A 7-12 Year Follow-up. *Obes Surg*. 1994;4(3):269-273. doi: 10.1381/096089294765558494.
70. Gyiring Nieben O, Harboe H. Intra-gastric Balloon as an Artificial Bezoar for Treatment of Obesity. *Lancet*. 1982;319(8265):198-199. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90762-0.
71. Noya G, Cossu ML, Coppola M, et al. Biliopancreatic diversion preserving the stomach and pylorus in the treatment of hypercholesterolemia and diabetes type II: results in the first 10 cases. *Obes Surg*. 1998;8(1):67-72. doi: 10.1381/096089298765555088.
72. Pace WG, Martin EW, Tetirick TED, et al. Gastric Partitioning for Morbid Obesity. *Ann Surg*. 1979;190(3): 392-400. doi: 10.1097/00000658-197909000-00015.
73. Payne JH, DeWind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejuno-colic shunts. *Am J Surg*. 1963;106(2):273-289. doi: 10.1016/0002-9610(63)90017-5.
74. Pories WJ, Flickinger EG, Meelheim D, et al. The Effectiveness of Gastric Bypass Over Gastric Partition in Morbid Obesity. *Ann Surg*. 1982;196(4):389-399. doi: 10.1097/00000658-198210000-00002.
75. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who Would Have Thought It? An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus. *Ann Surg*. 1995;222(3):339-352. doi: 10.1097/00000658-199509000-00011.
76. Printen KJ. Gastric Surgery for Relief of Morbid Obesity. *Arch Surg*. 1973;106(4):428. doi: 10.1001/arch-surg.1973.01350160046007.
77. Ramos A, Galvao Neto M, Galvao M, et al. Laparoscopic greater curvature plication: initial results of an alternative restrictive bariatric procedure. *Obes Surg*. 2010;20(7):913-8. doi: 10.1007/s11695-010-0132-0.
78. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, Pomp A. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg*. 2003;13(6):861-864. doi: 10.1381/096089203322618669.
79. Ren CJ, Horgan S, Ponce J. US experience with the LAP-BAND system. *Am J Surg*. 2002;184(6): S46-S50. doi: 10.1016/s0002-9610(02)01180-7.
80. Ren CJ, Patterson E, Gagner M. Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: a case series of 40 consecutive patients. *Obes Surg*. 2000;10(6):514-23. doi: 10.1381/096089200321593715.
81. Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, et al. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(1):55-59. doi: 10.1016/j.soard.2007.07.012.
82. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg*. 2004;239(1):1-11. doi: 10.1097/01.sla.0000102989.54824.fc.
83. Rutledge R. The mini-gastric bypass: experience with the first 1,274 cases. *Obes Surg*. 2001;11(3):276-280. doi: 10.1381/096089201321336584.
84. Salmon PA. Gastroplasty with distal gastric bypass: a new and more successful weight loss operation for the morbidly obese. *Can J Surg*. 1988;31(2):111-113.
85. Salmon PA. The results of small intestine bypass operations for the treatment of obesity. *Surg Gynecol Obstet*. 1971;132(6):965-979.
86. Sanchez-Pernaute A, Rubio Herrera MA, Perez-Aguirre E, et al. Proximal duodenal-ileal end-to-side bypass with sleeve gastrectomy: proposed technique. *Obes Surg*. 2007;17(12):1614-1618. doi: 10.1007/s11695-007-9287-8.
87. Sanchez-Pernaute A, Herrera MA, Perez-Aguirre ME, et al. Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S). One to three-year follow-up. *Obes Surg*. 2010;20(12):1720-1726. doi: 10.1007/s11695-010-0247-3.
88. Santoro S, Castro LC, Velhote MC, et al. Sleeve gastrectomy with transit bipartition: a potent intervention for metabolic syndrome and obesity. *Ann Surg*. 2012;256(1):104-110. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825370c0.
89. Scopinaro N. Biliopancreatic diversion: mechanisms of action and long-term results. *Obes Surg*.

- 2006;16(6):683-689. doi: 10.1381/096089206777346637.
90. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic Diversion. *World J Surg.* 1998;22(9):936-946. doi: 10.1007/s002689900497.
 91. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, et al. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979;66(9):618-620. doi: 10.1002/bjs.1800660906.
 92. Scott HW, Sandstead HH, Bill AB, et al. Experience with a New Technic of Intestinal Bypass in the Treatment of Morbid Obesity. *Ann Surg.* 1971;174(4):560-572. doi: 10.1097/00000658-197110000-00003.
 93. Shen R, Dugay G, Rajaram K, et al. Impact of patient follow-up on weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2004;14(4):514-9. doi: 10.1381/096089204323013523.
 94. Szinicz G, Müller L, Erhart W, et al. "Reversible gastric banding" in surgical treatment of morbid obesity – results of animal experiments. *Res Exp Med.* 1989;189(1):55-60. doi: 10.1007/bf01856030.
 95. Talebpour M, Motamedi SM, Talebpour A, Vahidi H. Twelve year experience of laparoscopic gastric plication in morbid obesity: development of the technique and patient outcomes. *Ann Surg Innov Res.* 2012;6(1):7. doi: 10.1186/1750-1164-6-7.
 96. Torres JC, Oca CF, Garrison RN. Gastric bypass: Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. *South Med J.* 1983;76(10):1217-1221.
 97. Tretbar LL, Taylor TL, Sifers EC. Weight reduction. Gastric plication for morbid obesity. *J Kans Med Soc.* 1976;77(11):488-490.
 98. Wilkinson LH. Gastric (Reservoir) Reduction for Morbid Obesity. *Arch Surg.* 1981;116(5):602. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380170082014.
 99. Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. *Obes Surg.* 1994;4(4):353-357. doi: 10.1381/096089294765558331.

◆ Информация об авторах

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

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

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

Лейсан Индусовна Давлетбаева – ординатор, кафедра госпитальной хирургии № 2 с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.

◆ Information about the authors

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

Yuri I. Sedletsky – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Faculty Surgery. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Sedletsky-spb@gmail.com.

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

Leysan I. Davletbaeva – Resident of the Department of Hospital Surgery No 2 with a Clinic. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.

ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ У МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

© В.А. Печатникова¹, А.П. Трашков¹, М.А. Зелененко², Н.А. Верлов¹, Г.А. Чиж¹, М.Г. Хотин³,
А.Г. Васильев⁴

¹ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова», Гатчина, Ленинградская область;

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург;

³ ФГБУН «Институт цитологии» Российской академии наук, Санкт-Петербург;

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Печатникова В.А., Трашков А.П., Зелененко М.А., и др. Возможности визуализации при воспроизведении экспериментальных онкологических моделей у мелких лабораторных животных // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 105–112. doi: 10.17816/PED94105-112

Поступила в редакцию: 20.06.2018

Принята к печати: 03.08.2018

До последнего времени неинвазивные методы визуализации были недоступны в доклинических исследованиях, и с их появлением установленные границы расширились и стало возможным найти новые подходы к решению фундаментальных задач в соответствии с запросами клинической практики. Современные методы визуализации представляют собой важнейший компонент доклинических и трансляционных биомедицинских исследований и позволяют быстро и не выводя животное из эксперимента расширить представление о структурной организации, функциональных характеристиках и распространенности патологического процесса *in vivo*. С помощью методов лучевой диагностики и ядерного магнитного резонанса можно оценить состояние костей скелета, мягких тканей, внутренних органов, кровеносных сосудов и периферических нервных волокон у различных животных, включая рыб, земноводных, рептилий, млекопитающих и насекомых. Мультипараметрические исследования позволяют однозначно локализовать любую анатомическую структуру или патологический процесс.

Ключевые слова: доклиническая визуализация; магнитно-резонансная томография; онкология.

VISUALIZATION CAPABILITIES OF EXPERIMENTAL ONCOLOGICAL MODELS IN SMALL LABORATORY ANIMALS

© V.A. Pechatnikova¹, A.P. Trashkov¹, M.A. Zelenenko², N.A. Verlov¹, G.A. Chizh¹, M.G. Khotin³,
A.G. Vasiliev⁴

¹ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia;

² I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Pechatnikova VA, Trashkov AP, Zelenenko MA, et al. Visualization capabilities of experimental oncological models in small laboratory animals. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):105-112. doi: 10.17816/PED94105-112

Received: 20.06.2018

Accepted: 03.08.2018

For a long time non-invasive imaging methods have been inaccessible in preclinical practice; their introduction lately has broadened the boundaries of relevant studies and facilitated new approaches to solving fundamental problems. Up-to-date imaging methods constitute an essential component of preclinical and translational biomedical research allowing quick and non-invasive extended representation of structural organization and functional characteristics of pathological processes *in vivo*. Methods of radiation diagnosis and nuclear magnetic resonance allow to assess the state of bones, soft tissues, internal organs, blood vessels and peripheral nerve fibers in various animals, not only

mammals, but also fish, amphibians, reptiles and insects. Multiparametric studies can uniquely localize any anatomical structure or pathological process. However, not all existing techniques are applicable to various oncological models of small laboratory animals.

Keywords: preclinical imaging; magnetic resonance imaging; oncology.

Научно-исследовательские институты и организации различного профиля, а также промышленные учреждения фармацевтической отрасли применяют технологии доклинической визуализации, чтобы обеспечить свои новейшие исследования в области биологических наук и максимально приблизить их к стандартам клинической медицины [5, 19].

В хронических фундаментальных и прикладных экспериментальных исследованиях чрезвычайно важны нелетальные и неинвазивные методы контроля состояния лабораторных животных для мониторинга патогенеза различных патологических процессов и/или интенсивности ответа на проводимую терапию [19].

В настоящее время созданы и активно внедряются в практику специализированные системы различных производителей для визуализации малых лабораторных животных, отличающиеся разнообразными техническими характеристиками, модальностями применяемых технологий, чувствительностью и специфичностью методов. Так, в качестве прикладных технологий для доклинической визуализации на сегодняшний день в мире используются все клинические методы, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), диффузная флуоресцентная томография, ультразвуковое исследование и доплерография, что позволяет качественно экстраполировать результаты визуализации в доклинической сфере на максимальное количество клинических исследований.

Методы визуализации можно разделить на две категории: структурные и функциональные. Структурные модальности, с помощью которых удается визуализировать в первую очередь анатомическое строение исследуемого объекта с достаточным пространственным разрешением, включают в себя рентгеновские методы исследования, КТ, МРТ и ультразвуковое исследование. К функциональным модальностям относятся методы визуализации, дающие возможность неинвазивно оценить параметры метаболизма и биохимических процессов; они включают в себя магнитно-резонансную спектроскопию, функциональную МРТ, сцинтиграфию, ОФЭКТ, ПЭТ и оптическую флуоресцентную томографию. Однако на фоне непрерывно развива-

ющихся технологий косвенного неинвазивного мониторинга молекулярных и клеточных процессов границы между категориями стираются [14].

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Компьютерная томография (КТ) — это метод визуализации, в основе которого лежит математический алгоритм вычисления относительного затухания рентгеновских лучей различными тканями с последующей реконструкцией многоплоскостных «карт». Реконструированные КТ-изображения представлены массивом вокселей с различным значением коэффициента абсорбции тканей, выраженного в единицах Хаунсфилда (HUs). По значениям коэффициента абсорбции в единицах Хаунсфилда можно дифференцировать различные среды и ткани: вода имеет значение 0, воздух -1000 , костная ткань около $+1000$. Значения HU для большинства мягких тканей находятся в узком диапазоне от -100 до $+100$.

Рентгеновская тормозная способность тканей определяется ее электронной плотностью (числом электронов на кубический сантиметр). В результате ткани с различающейся электронной плотностью, такие как костная ткань, легочная ткань, жировая ткань и кровь, можно легко дифференцировать между собой. Ткани со схожими плотностными характеристиками, такие как головной мозг, органы брюшной полости и лимфатические узлы, обладают недостаточной мягкотканной контрастностью, и для временного увеличения электронной плотности этих тканей при КТ-исследованиях внутривенно вводят йодсодержащие контрастные агенты. В доклинических исследованиях ввиду малого объема сканирования и невысокой скорости исследования обычные рентгеноконтрастные агенты не подходят для достоверной визуализации многофазного контрастирования мелких лабораторных животных из-за малого объема циркулирующей крови и высокой скорости перфузии. Поэтому были разработаны альтернативные контрастные средства на основе наночастиц, насыщенных различными металлами. Данные агенты сохраняются в циркулирующей крови в течение нескольких минут и позволяют провести качественное исследование при невысокой скорости сканирования [4].

При этом используемые в клинической практике компьютерные томографы оказались практически

невосприимчивы для достоверной визуализации патологии у малых лабораторных животных ввиду ограниченной матрицы сканирования. Это привело к направленной разработке микро-КТ-аппаратов, с помощью которых в высоком разрешении можно визуализировать небольшие объекты. За последние три десятилетия технологии микро-КТ-визуализации уверенно развивались за счет повышения пространственного разрешения, внедрения алгоритмов реконструкции коэффициентов торможения рентгеновских лучей и увеличения доступности специализированных сканеров для неинвазивного исследования мелких животных.

В настоящее время микро-КТ-визуализация позволяет оценить структурную анатомию всех органов и систем, кроме сердечно-сосудистой. Исследование сердца и сосудов у мелких лабораторных животных *in vivo* остается значимой и трудно решаемой задачей за счет высокой частоты сердечных сокращений. Однако использование специальных перспективных алгоритмов мониторинга сердечного цикла возможно в основном за счет увеличения степени визуальных отличий между сосудами, миокардом и окружающими тканями [8]. При однократном исследовании превышение лучевой нагрузки незначительно, в то время как при длительных доклинических исследованиях доза облучения может многократно увеличиваться, что неизбежно отразится на результатах исследования.

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ/ ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮ- ТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), как инструмент для доклинических исследований малых лабораторных животных, представляет собой метод радионуклидной диагностики, основанный на использовании ультракороткоживущих позитронных излучателей или любого радиофармпрепарата в качестве метки. Радиоактивные метки, используемые в ПЭТ, служат изотопами химических элементов, участвующих в обменных процессах исследуемого объекта. Они включаются в физиологически активные субстанции, практически не меняя (что важно!) их биологических свойств.

Структурная визуализация *in vivo* позволяет получить ценные данные в клинических и доклинических исследованиях, но для более полной характеристики изменяющихся физиологических и патофизиологических механизмов во времени необходимо объединить морфологические данные с молекулярной визуализацией *in vivo*. Из всех методов томографической молекулярной визуализации

ПЭТ, благодаря сочетанию чувствительности и количественной точности, является одним из незаменимых неинвазивных методов функциональной визуализации, который путем инъекции радиоактивных соединений (радиоизотопов), измерения радиоизлучения, а также реконструкции распределения радиоактивного излучения дает возможность напрямую делать выводы о метаболических процессах в нормальных и патологических тканях. ПЭТ-визуализация наиболее часто применяется для оценки распространенности опухолевого процесса, а также при специфических неврологических и сердечно-сосудистых поражениях [1, 19].

И при ПЭТ, и при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) используют радиофармпрепараты, которые взаимодействуют со специфической клеточной мишенью. Массив изображений формируется путем обнаружения гамма-лучей, рентгеновских лучей или аннигиляционных квантов. Если используются однофотонные излучатели, направление вылета определяется геометрической коллимацией. При ПЭТ аннигиляция позитронов приводит к тому, что в один момент два высокоэнергетических фотона попадают на детекторное кольцо. В большинстве случаев ПЭТ/ОФЭКТ-аппараты для мелких животных состоят из сцинтилляционных кристаллов для преобразования энергии фотонов в видимый свет, подходящих световых датчиков, считывающей электроники и блоков обработки изображений. В зависимости от поставленных задач ПЭТ и ОФЭКТ имеют свои преимущества и недостатки. ОФЭКТ более чувствительна при оценке медленно накапливающихся радиоизотопов, а ПЭТ позволяет оценивать метаболизм на изотопах с коротким периодом полураспада.

Большой спектр изучаемых патологий и различных экспериментальных моделей предполагает использование комплекса ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ в доклинической визуализации, что не только дает возможность анатомически оценить состояние различных органов и структур, но и обеспечивает экспертный уровень визуализации для функциональной оценки опухолевого роста, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний даже у малых лабораторных животных в соответствии с точной анатомической локализацией.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Магнитно-резонансная томография позволяет в короткие сроки провести доклинические испытания контрастных веществ на достаточно большой выборке животных. Исключительная контрастность тканей изучаемого биологического объекта

при МРТ и возможность получения новых молекулярных и функциональных данных делает этот инструмент незаменимым при работе с различными экспериментальными моделями у животных. Одной из широко распространенных методик повышения информативности МРТ для доклинических исследований является контрастное усиление изображения, с помощью которого удастся однозначно определить границы и размеры патологического очага, оценить степень васкуляризации, выявить особенности соотношения с неизмененными тканями, сделать предположение о гистологической принадлежности изучаемого объекта.

На сегодняшний день наиболее хорошо изучены несколько типов контрастных агентов, которые используют для контрастирования в онкологических моделях при доклинических исследованиях. Первый класс препаратов представляет собой парамагнитные ионы металлов, содержащие большое количество неспаренных электронов и являющиеся позитивными T1-контрастными агентами. Благодаря низкой молекулярной массе контрастные вещества легко проникают через сосудистую стенку и накапливаются в экстраваскулярном пространстве опухолевой ткани. Механизм контрастирующего эффекта заключается в том, что гадолиниевый ион укорачивает время T1-релаксации возбужденных ядер атомов соседних тканей, увеличивая интенсивность сигнала и повышая контрастность изображения [13].

Ко второму классу относятся T2-контрастные агенты, представленные магнитными наночастицами оксида железа, стабилизированные различными биосовместимыми покрытиями [16]. Однако в ряде случаев такое контрастное усиление изображения может давать неоднозначную или ложноотрицательную информацию о структуре опухоли и активности ангиогенеза в опухолевой ткани, особенно на ранних стадиях неопластического процесса. Кроме этого, стандартные протоколы МР-визуализации с использованием T2- и усиленных гадолинием T1-взвешенных последовательностей имеют недостаточную чувствительность и специфичность для дифференциации продолженного роста опухоли от области лучевого некроза или часто демонстрируют ложноположительную картину, обусловленную накоплением контрастного препарата в области отека.

Экспертные протоколы DWI, DCE, DTI, MRS позволят проводить исследования в соответствии с международной практикой для использования данных последовательностей с целью достоверной экстраполяции исследований. Исследования, выполненные при помощи DTI, дают возможность

оценить нарушения нервной проводимости, изменения скорости нервной проводимости, параневральные тяжи опухолевой инвазии, дегенеративные и токсические изменения в нервной ткани.

Применяя диффузионно-взвешенную визуализацию (DWI), можно оценить однородность тканевого строения нервных волокон путем использования T2-взвешенного МР-изображения или с помощью измерения степени молекулярной диффузии свободной воды. В зависимости от целостности клеточных мембран и объема внутриклеточной жидкости удастся выявить очаги с пониженной скоростью диффузии, характерные для патологических очагов и новообразований. DWI широко используют в дифференциальной диагностике острого периода инсульта, некроза опухоли и абсцесса головного мозга. В исследованиях опухоли DWI может служить ранним опосредованным маркером терапевтического эффекта, оценивая клеточную плотность в тех участках, где нарушена свободная диффузия воды. Снижение значений этого коэффициента диффузии может свидетельствовать о высокой дифференциации клеточного состава опухоли [10]. Это соотношение, однако, не является линейным, так как очаги опухолевых клеток неоднородны по своему составу, изменение значений коэффициентов диффузии может быть неоднозначным.

Магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) — уникальный метод неинвазивной оценки метаболических процессов в исследуемых тканях *in vivo*. Вещества, участвующие в клеточном метаболизме и обнаруживаемые с помощью магнитного резонанса, крайне разнообразны и сильно варьируют в зависимости от исследуемой ткани. Так, в тканях головного мозга можно детектировать сигналы от N-ацетиласпартата (NAA), суммарный сигнал от креатина и фосфокреатина (предшественник и продукт в обратимой реакции креатинкиназы, в норме относительно постоянная величина), миоизонита, холина, фосфохолина, таурина, глутамата и глутамина, а также от некоторых нейротрансмиттеров (например, ГАМК). Несмотря на то что для получения сигнала от некоторых из перечисленных веществ требуются достаточно высокие поля (до 14 Тл), данный выше список далеко не полон.

В базах данных представлено несколько десятков клинических и доклинических исследований, выполненных при помощи МРС, посвященных изучению роли фосфохолина и глицерофосфохолина в патогенезе опухолевого процесса. Например, при лейкозе Френда напрямую наблюдали увеличение уровня фосфохолина на фоне повышения дифференцировки клеток, что имеет огромное значение

для определения стратегии противоопухолевого лечения и прогнозирования исхода заболевания [2].

Спектроскопическое изображение позволяет с высокой точностью визуализировать концентрации различных метаболитов и их локализацию в очагах поражения. Соотношение таких метаболитов, как холин/креатин, можно использовать для оценки клеточной пролиферации [18]. N-ацетил аспартат (NAA) преимущественно вырабатывается в нормальных нейронах, снижение сигнала NAA происходит в результате замещения нормальной ткани опухолевыми клетками. Увеличение показателей холина может свидетельствовать о повреждении клеточных мембран вследствие инвазивного опухолевого роста и разрушения нормальных клеток. В результате неполного метаболизма глюкозы в опухолевых клетках увеличивается уровень лактата. Анализ уровней других метаболитов также может помочь в верификации первичных новообразований. Высокодифференцированные новообразования, как правило, имеют повышенный уровень липидов, в то время как для низкодифференцированных глиом и глиоматоза головного мозга характерно повышение миоинозитола [20]. Существуют и другие методики определения метаболической активности тканей в области развития различных патологических процессов, однако современный уровень научных знаний не позволяет полностью полагаться на данный метод лучевой диагностики. К сожалению, нет однозначных показателей соотношения метаболитов, которые могут достоверно отличить опухолевое образование от неопухолевого. Опубликованные спектроскопические результаты показали чувствительность 79 % и специфичность 77 % для коэффициента холин/NAA в качестве индикатора опухолевого процесса [15].

При помощи МРС также можно обнаружить очаги микронекроза, оценивая накопление в них характерных метаболитов, даже если эти очаги не очевидны на T1-взвешенных изображениях. Анаэробный гликолиз и разрушение плазматической мембраны клеток в условиях гипоксии могут быть выявлены с помощью графика увеличения липидов на основании изменения лактатного графика [20].

Несмотря на то что МРТ и МРС основаны на физических принципах ядерного магнитного резонанса, обработка и представление полученных данных у этих методов различаются. В МРТ собранные данные анализируются мгновенно, чтобы учесть время релаксации ядер. При этом используется двумерное преобразование Фурье (2DFT), при помощи которого данные из временной обла-

сти (k-space) переводятся в пространство частот-координат. В МРС применяют Фурье-спектрографию для разложения функции сигнала свободной индукции по отклику временной области. Эта информация дает возможность установить распределение химических веществ вместо получения анатомического изображения [9]. Вышеописанные отличия необходимо учитывать при планировании доклинических исследований и интерпретации и экстраполяции их результатов.

Методы протонной спектроскопии широко применяют в доклинических исследованиях. Для проведения исследования в интересующем объеме ткани используют следующие методики: метод локальной спектроскопии (Point Resolved Spectroscopy, PRESS) [6], метод стимулированного эха (STimulated Echo Acquisition Mode, STEAM) или метод подавления внешнего объема (outer volume suppression), позволяющие подавить сигнал из областей, находящихся вне области интереса (например, вне опухоли). PRESS и STEAM возбуждают в трех ортогональных сечениях исследуемой ткани посредством радиочастотных импульсов в заданной частотной полосе в сочетании с градиентом магнитного поля. Только спины частиц, находящихся внутри вокселя, дают вклад в спин-эхо (PRESS) или в стимулированное-эхо (STEAM), и только они формируют МР-спектр. Эти методы позволяют достичь высочайшей точности локализации порядка десятых долей миллиметра, что имеет большое значение при проведении экспериментов на лабораторных животных.

Протонная спектроскопия в большинстве случаев может быть выполнена с использованием стандартного оборудования, что обуславливает ее широкую распространенность. Тем не менее при реализации метода у исследователя может возникнуть ряд относительно типовых проблем. Вещества, содержащие протоны и детектируемые в клетке, как правило, находятся в миллимолярных концентрациях. Низкая концентрация обуславливает низкую чувствительность, что, в свою очередь, диктует необходимость регулировки тестируемых настроек относительно стандартных: в таких измерениях приходится жертвовать разрешением получаемого изображения и прибегать к процедуре усреднения получаемого сигнала, что приводит к увеличению времени сканирования и накладывает дополнительные ограничения на исследуемый объект. Совместное использование «грубого» разрешения и усреднения по нескольким сканированиям позволяет в конечном счете получать изображения с достаточно высоким соотношением сигнал — шум.

Так как уровень лактата напрямую связан с метаболизмом в опухолевых клетках и является одним из промежуточных звеньев и продуктов гликолиза, что экспериментально доказано еще в прошлом веке, его идентификация крайне важна и информативна при онкологических исследованиях. Методы спектральной корректировки при определении молочной кислоты основаны на том, что между протонами есть диполь-дипольное взаимодействие. Это позволяет детектировать ее даже в присутствии липидов [17].

Один и тот же метод может быть использован для диагностики новообразований у человека и в доклинических исследованиях, проводимых на животных, в исследованиях онкогенеза на мышинных моделях, исследованиях изменения ответа опухоли на различные виды терапии и многое другое. Особенную важность исследованиям придает то, что некоторые новые вещества действуют цитостатически, то есть не приводят к изменениям в объеме опухоли, но влияют на ее метаболизм. В настоящее время множество исследований проводят на малых лабораторных животных с помощью протонной спектроскопии: исследование влияния облучения на метаболизм опухоли, контроль таргетной противоопухолевой терапии [3], контроль развития опухоли.

Углерод и его соединения являются неотъемлемой частью всего живого, и, естественно, он мог бы быть прекрасным кандидатом для применения в МР-спектроскопии. Но, к сожалению, ^{12}C имеет целочисленный спин и «прозрачен» для магнитного резонанса. Изотоп ^{13}C лучше подходит для МР-исследований, но его доля в природных соединениях едва превышает 1 %, и МР-чувствительность для него также невелика (примерно 25 % от ^1H). Все это существенно ограничивает его использование в биомедицинских исследованиях, хотя некоторые открытия были сделаны с помощью ^{13}C -меченых органических соединений [7].

Увеличение напряженности магнитных полей привело к существенному улучшению отношения сигнал — шум, что позволяет измерять небольшие опухоли и повышает временную, пространственную и спектральную разрешающую способность МР-спектроскопии. Ежегодно улучшающиеся методы локализации исследуемого объема, в том числе трехмерной спектроскопической локализации, привели к появлению локализованной ^3P МР-спектроскопии. Так, применение методов локализации сигнала при спектроскопии дает возможность исключить вклад от кожи и мышц тела исследуемого объекта [11, 12].

В последние годы усовершенствование методов визуализации в сочетании с развитием клеточных

технологий произвели революцию в сфере доклинических исследований. Принципиально важно, что один и тот же метод может быть использован для диагностики новообразований у человека и в доклинических исследованиях, проводимых на крупных животных, в исследованиях канцерогенеза на моделях с использованием мелких грызунов, исследованиях изменения ответа опухоли на различные виды терапии и многое другое, что позволяет напрямую экстраполировать результаты доклинических испытаний в клиническую практику с высокой, неслыханной ранее точностью. Особенную важность исследованиям придает тот факт, что некоторые новые вещества действуют цитостатически, то есть влияют на метаболизм опухоли, но не приводят к изменениям ее объема. В настоящее время большое количество исследований проводят на малых лабораторных животных с помощью протонной спектроскопии: исследование влияния облучения на метаболизм опухоли, контроль эффективности таргетной и конвенциональной противоопухолевой терапии. Разрабатываются усложненные методы магнитно-резонансной визуализации, которые основаны на свойствах оксида железа и изотопа фтора (^{19}F). Эти технологии могут быть полезны для визуализации витальной функции клеток иммунной системы, контроля воспаления, оценки клеточной физиологии и экспрессии генов. МРТ как способ слежения за клетками *in vivo* применяют для оценки эффективности иммунотерапии.

Доклиническая визуализация *in vivo* на любом уровне строения организма чрезвычайно эффективна, так как многократно повышает качество исследований, позволяет минимизировать количество используемых подопытных животных и контролировать состояние исследуемых тест-систем на всех этапах патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 2. – С. 71–77. [Khaytsev NV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. The Influence of Sex and Age upon Response of White Rats to Hypoxic Hypoxia. *Pediatr (St. Petersburg)*. 2015;6(2):71-77. (In Russ.)]. doi: 17816/PED6271-77.
2. Agris PF. C.I.D. Proton Nuclear Magnetic Resonance of Intact Friend Leukemia Cells: Phosphorylcholine Increase During Differentiation. *Science*. 1982;216(4552):1325-7. doi: 10.1126/science.7079765.
3. Al-Saffar NMS. Noninvasive Magnetic Resonance Spectroscopic Pharmacodynamic Markers of the Choline

- Kinase Inhibitor MN58b in Human Carcinoma Models. *Cancer Res.* 2006;66(1):427-434. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1338.
4. Au JT, Craig G, Longo V, Zanzonico P. Gold Nanoparticles Provide Bright Long-Lasting Vascular Contrast for CT Imaging. *American Journal of Roentgenology.* 2013;200:1347-1351. doi: 10.2214/AJR.12.8933.
 5. Bilgen M. Feasibility and Merits of Performing Pre-clinical Imaging on Clinical Radiology and Nuclear Medicine Systems. *International Journal of Molecular Imaging.* 2013;923823. doi: 10.1155/2013/923823.
 6. Bottomley PA. Selective Volume Method for Performing Localized NMR Spectroscopy. 1984.
 7. Chase JR, Rothman DL, S.R. Flux Control in the Rat Gastrocnemius Glycogen Synthesis Pathway by *in vivo* ¹³C/³¹P NMR Spectroscopy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(4):E598-E607.
 8. Dinkel J, Bartling SH, Kuntz J, et al. Intrinsic Gating for Small-Animal Computed Tomography: A Robust ECG-Less Paradigm for Deriving Cardiac Phase Information and Functional Imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2008;1(3):235-243. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.784702.
 9. Hagga JR, Dogra VS, Forsting M, et al. CT and MRI of the Whole Body. 5th ed. Mosby; 2008.
 10. Higano S, Yun XKT, Kumabe T, et al. Malignant Astrocytic Tumors: Clinical Importance of Apparent Diffusion Coefficient in Prediction of Grade and Prognosis. *Radiology.* 2006;241(3):839-846. doi: 10.1148/radiol.2413051276.
 11. Howe FA. An Assessment of Artefacts in Localized and Non-Localized ³¹P MRS Studies of Phosphate Metabolites and Ph in Rat Tumours. *NMR Biomed.* 1993;6(1):43-52. doi: 10.1002/nbm.1940060108.
 12. Kiessling F, Pichler BJ. Small Animal Imaging. Ed by F. Kiessling, B.J. Pichler. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
 13. Knopp MV, Bourne MW, Sardanelli F. Gadobenate Dimeglumine-Enhanced MRI of the Breast: Analysis of Dose Response and Comparison with Gadopentetate Dimeglumine. *AJR.* 2003;181:663-676. doi: 10.2214/ajr.181.3.1810663.
 14. Mankoff DA. A Definition of Molecular Imaging. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine.* 2007;48(6):18N, 21N.
 15. Mcknight TR, Lamborn KR, Love TD, Berger MS. Correlation of Magnetic Resonance Spectroscopic and Growth Characteristics within Grades II and III Gliomas. *Journal of Neurosurgery.* 2007;106(4):660-666. doi: 10.3171/jns.2007.106.4.660.
 16. Runge V, Clanton JA, Lukehart CM, Partain CL. Paramagnetic Agents for Contrast-Enhanced NMR Imaging: A Review. *American Journal of Roentgenology.* 1983;141(6):1209-1215. doi: 10.2214/ajr.141.6.1209.
 17. Smith MA, Koutcher JA, Zakian KL. J-Difference Lactate Editing at 3.0 Tesla in the Presence of Strong Lipids. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(6):1492-1498. doi: 10.1002/jmri.21584.
 18. Tamiya T, Kinoshita K, Ono Y, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Reflects Cellular Proliferative Activity in Astrocytomas. *Neuroradiology.* 2000;42(5):333-338. doi: 10.1007/s002340050894.
 19. Vaquero JJ, Kinahan P. Positron Emission Tomography: Current Challenges and Opportunities for Technological Advances in Clinical and Preclinical Imaging Systems. *Annual Review of Biomedical Engineering.* 2015;(17):385-414. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071114-040723.
 20. Yang S, Wang H, Wang H, et al. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. *Am J Neuroradiol.* 2003;24(10):1989-1998.

◆ Информация об авторах

Валерия Антоновна Печатникова — научный сотрудник, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

◆ Information about the authors

Valeria A. Pechatnikova — Researcher, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Alexander P. Trashkov — MD, PhD, Head, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Мария Александровна Зелененко — научный сотрудник, отдел экспериментальной фармакологии. ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург. E-mail: magu56110@gmail.com.

Николай Александрович Верлов — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина. E-mail: virlov@gmail.com.

Григорий Алексеевич Чиж — младший научный сотрудник, отделение молекулярной и радиационной биофизики. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина. E-mail: ya.grisha234@yandex.ru.

Михаил Георгиевич Хотин — канд. биол. наук, доцент, заведующий, Центр клеточных технологий. Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург. E-mail: h_mg@mail.ru.

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

◆ Information about the authors

Maria A. Zelenenko — MD, Researcher, Experimental Pharmacology Department. Sechenov Institute of Ephysiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences. Saint Petersburg, Russia. E-mail: magu56110@gmail.com.

Nikolay A. Verlov — PhD, Senior researcher, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: virlov@gmail.com.

Grigori A. Chizh — Junior Researcher, Molecular and Radiation Biophysics Division, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: ya.grisha234@yandex.ru.

Michael G. Khotin — PhD, Associate Professor, Head, Cell Technology Center. Institute of Cytology RAS, Saint Petersburg, Russia. E-mail: h_mg@mail.ru.

Andrei G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Head, Pathophysiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.



СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА РОЛИ ФОРМИРОВАНИЯ ВОСХОДЯЩЕЙ АМНИОТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В СЛУЧАЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

© З.В. Давыдова, О.В. Соколова

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

Для цитирования: Давыдова З.В., Соколова О.В. Судебно-медицинская оценка роли формирования восходящей амниотической инфекции в случае внутриутробной гибели плода // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 113–117. doi: 10.17816/PED94113-117

Поступила в редакцию: 08.06.2018

Принята к печати: 07.08.2018

Анализ экспертной практики и научные исследования, проводящиеся в течение последнего десятилетия, показывают, что наибольшее число претензий к правильности оказания медицинской помощи предъявляют врачам хирургических специальностей, включая акушеров-гинекологов. При этом экспертизы по «врачебным делам», в том числе по профилю «акушерство и гинекология», сложны и трудоемки. В статье рассмотрена проблема неблагоприятного исхода оказания медицинской помощи в акушерской практике, изложены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики внутриутробной инфекции, которая в значительной мере определяет частоту перинатальной заболеваемости и смертности. Авторы разбирают и анализируют вопросы давности возникновения патологического процесса в околоплодных оболочках, его роль во внутриутробной гибели плода. На конкретном примере из экспертной практики показано, каким образом судебно-медицинская экспертная комиссия, учитывая данные медицинских документов, результаты макроскопического и микроскопического исследований, решает вопрос о непосредственной причине антенатальной гибели и устанавливает роль внутриутробной инфекции в смерти плода, сроках и причинах ее формирования. Представлены сведения, имеющие значение для практики производства судебно-медицинских экспертиз, которые позволяют формулировать объективные и научно обоснованные выводы о наличии причинно-следственных связей между дефектами оказания медицинской помощи и наступлением неблагоприятного исхода оказания медицинской помощи в аналогичных случаях.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция; судебно-медицинская экспертиза; неблагоприятный исход оказания медицинской помощи.

FORENSIC MEDICAL EVALUATION OF THE ROLE OF THE FORMATION OF ASCENDING AMNIOTIC INFECTION IN THE EVENT OF INTRAUTERINE FETAL DEATH

© Z.V. Davydova, O.V. Sokolova

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

For citation: Davydova ZV, Sokolova OV. Forensic medical evaluation of the role of the formation of ascending amniotic infection in the event of intrauterine fetal death. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):113-117. doi: 10.17816/PED94113-117

Received: 08.06.2018

Accepted: 07.08.2018

The analysis of expert practice and scientific research conducted during the last decade show that the greatest number of claims to the correctness of the provision of medical care are made by doctors of surgical specialties, including obstetrician-gynecologists, and, at the same time, inspections for “medical cases”, including profile “obstetrics and gynecology” are complex and time-consuming. The article considers the problem of the unfavorable outcome of medical care in obstetric practice. The questions of etiology, pathogenesis, diagnosis of intrauterine infection (VUI), which largely determines the frequency of perinatal morbidity and mortality, are also analyzed and analyzed questions of the prescription of the pathological process in the amniotic membranes, its role in the formation of fetal death. On a concrete example, expert practice shows how the forensic medical commission, taking into account the data of medical documents, as well as the results of macroscopic and microscopic studies, solves the problem of the immediate cause of antenatal

death and establishes the role of intrauterine infection in the death of the fetus, the timing and causes of its formation. The information that is relevant to the practice of forensic medical examinations is presented, which allows us to formulate objective and scientifically substantiated conclusions about the existence of cause-effect relationships between the defects in the provision of medical care and the onset of an unfavorable outcome of medical care in similar cases.

Keywords: intrauterine infection; forensic medical expertise; an adverse outcome of medical.

Внутриутробное инфицирование (ВУИ) — одна из важнейших проблем современного акушерства, так как эта патология сопровождается высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью [1, 9]. Частота ВУИ в структуре перинатальной смертности варьирует от 10 до 37,5 % [5]. Несмотря на повышенное внимание к проблеме ВУИ, нерешенными остаются многие вопросы, в том числе и возможность формирования ВУИ при проведении медицинской манипуляции.

Если возникают вопросы о надлежащем оказании медицинской помощи, о причине неблагоприятного исхода, о наличии причинно-следственной связи между выявленными дефектами оказания медицинской помощи и ее неблагоприятным исходом, то в рамках правового регулирования медицинской деятельности в соответствии с УПК РФ (ст. 195, ст. 196)¹ проводится комиссионная судебно-медицинская экспертиза. По данным многих авторов, число судебно-медицинских экспертиз, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи, неуклонно растет, при этом доля экспертиз акушерско-гинекологического профиля составляет 15–41 %, что ставит их на одно из первых мест среди всех экспертиз по делам о профессиональных нарушениях медицинских работников [3, 4, 6].

Справедливости ради, считаем необходимым отметить, что проблема экспертной и юридической оценки действий медицинских работников актуальна и за рубежом. Так, по сведениям Национального банка данных практикующих врачей США, в 25 % удовлетворенных исков оказанная помощь соответствовала общепринятым стандартам, а в 30 % неудовлетворенных исков найдены серьезные дефекты в оказании медицинской помощи.

Сегодня, к сожалению, отсутствует сколько-нибудь определенное и нормативно закрепленное понятие дефекта оказания медицинской помощи (ДОМП), что, в свою очередь, приводит к различному его пониманию. Поэтому в некоторых регионах (например, Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области, Санкт-Петербурга) самостоятельно конкретизируют его значение.

В нашей работе мы придерживались определения, предложенного И.В. Тимофеевым: «Под медицинскими дефектами понимают ошибочные действия (бездействие) медицинского персонала, являющиеся нарушением правил, действующих инструкций, методик, руководств, положений и наставлений, нормативов и приказов, выразившиеся в неправильном оказании или неокказании медицинской помощи (в том числе неверном и небезопасном назначении и применении лекарственных средств), диагностике заболеваний и лечении больных (при отсутствии прямого умысла причинения вреда больному)» [8].

Цель данного исследования — на конкретном примере из нашей экспертной практики продемонстрировать методику проведения судебно-медицинской экспертизы в случае наличия дефектов оказания медицинской помощи, которая заключалась в решении вопросов по установлению причин, сроков формирования восходящей амниотической инфекции и ее роли во внутриутробной гибели плода.

Материалом исследования послужили данные комиссионной судебно-медицинской экспертизы, которые включали медицинские документы, протокол заседания врачебной комиссии, протокол патологоанатомического исследования, гистологические препараты.

При исследовании использованы визуальный, сравнительно-аналитический и гистологический методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка, 27 лет, первородящая, соматически здорова, акушерско-гинекологический анамнез не отягощен, поступила в клинику с диагнозом «беременность 40–41 неделя». При поступлении в родильный дом, как следует из медицинских документов, у беременной не были выявлены признаки воспаления нижних отделов полового тракта. По результатам ультразвукового исследования, проведенного при поступлении в стационар, признаков нарушения маточно-плацентарного кровообращения не имелось. Врачами было принято решение о ведении родов через естественные родовые пути. С целью подготовки незрелой шейки матки произведено интрацервикальное введение «Препидил-геля» (использование данного препара-

¹ Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации от 18.12.2001 № 174-ФЗ (ред. от 29.07.2018).

та регламентировано утвержденным клиническим протоколом). У пациентки в течение трех дней родовая деятельность не формировалась, при этом кардиотокографии (КТГ) плода были удовлетворительными (неоднократные, проведенные в динамике КТГ характеризовали состояние плода как компенсированное, 9 баллов). На четвертые сутки был запланирован консилиум для решения вопроса о дальнейшей тактике, но рано утром женщина обратилась к дежурному врачу с жалобами на отсутствие шевеления пода. После проведения УЗИ была диагностирована внутриутробная гибель плода. Ввиду того что к этому моменту уже была сформирована «зрелая» шейка матки («...шейка матки длиной 0,5 см, цервикальный канал диаметром 3 см...»), врачи приняли решение с целью родовозбуждения вскрыть плодный пузырь; во втором периоде родов с целью родоразрешения был использован вакуум-экстрактор. Как следует из истории родов и протокола патологоанатомического исследования, имела место пуповина длиной 35 см со сформированным истинным (не тугим) узлом; помимо этого были выявлены цианоз кожи лица и шеи, очаговые субплевральные и субэпикардальные кровоизлияния (пятна Тардье), острое венозное полнокровие внутренних органов с очаговыми диапедезными кровоизлияниями, темная жидкая кровь в сердце и крупных венозных сосудах.

При гистологическом исследовании кусочков внутренних органов мертворожденного ребенка были обнаружены признаки массивной аспирации элементами околоплодных вод («...стенки бронхов анатомически сформированы правильно; пласты бронхиального эпителия слущены в просвет бронхов разного калибра с примесью альвеолярных макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов; в альвеолах группки слущенных альвеолярных макрофагов с коричневыми зернами пигмента, нейтрофильными лейкоцитами, хлопья плазмы, элементы околоплодных вод (роговые чешуйки)...»). Также были выявлены признаки быстро наступившей смерти: острая эмфизема с закруглением концов межалвеолярных перегородок в проекции их фрагментации, выраженное полнокровие межалвеолярных перегородок с периваскулярными кровоизлияниями и мелкофокусными скоплениями эритроцитов в просвете альвеол. При исследовании плаценты обнаружены следующие изменения: в базальной пластинке очаговая ацидофильная и вакуолярная дистрофия децидуальных клеток, очаговая и рассеянная лимфоцитарная инфильтрация; в базальной части интервиллезного пространства слой фибриноида с нейтрофильными лейкоцитами в нем;

в хориальной пластинке просветы паретически расширенных и переполненных кровью сосудов; в трофобластической и децидуальной части экстраплацентарных оболочек диффузная нейтрофильная инфильтрация; ворсинчатый хорион представлен стволовыми, промежуточными и терминальными ворсинами с диссоциированным созреванием, очаговым хорангиозом 2-го типа; строма отдельных промежуточных и терминальных ворсин инфильтрирована лимфоцитами; строма ворсин разного калибра фиброзирована с неравномерным развитием и полнокровием капиллярного русла; в пуповине сосуды анатомически сформированы правильно; в стенке пупочной вены и в веществе вартонова студня диффузная нейтрофильная инфильтрация. Таким образом, можно сделать вывод о наличии восходящей амниотической инфекции — гнойного хориоамнионита и уреоплазменного хориодецидуита. Исходя из вышеприведенных данных, а именно венозное полнокровие, диффузная нейтрофильная инфильтрация без признаков организации, можно заключить, что давность воспалительного процесса плодных оболочек составляет не более 2–4 дней.

Основным источником инфекции при ВУИ является мать ребенка, из организма которой возбудитель проникает в организм плода (вертикальный механизм передачи). Существует четыре основных пути инфицирования фето-плацентарной системы: восходящий, гематогенный, контактный, нисходящий. Причем для антенатальных инфекций наиболее типичен гематогенный, а для интранатальных — восходящий путь инфицирования. Характерная особенность восходящей инфекции у беременных заключается в экссудативной форме воспалительной реакции (серозная, гнойная, фибринозная) с последовательным вовлечением в патологический процесс матки, последа, плода [2]. Существенными предрасполагающими факторами восходящей внутриутробной инфекции служат нарушения влагалищного биоценоза и исходная патология шейки матки, так как при ее полноценной гравидарной трансформации восходящее инфицирование последа маловероятно [11].

В патогенезе возникновения и развития ВУИ особое значение имеет срок беременности. Плод до 14-й недели беременности не реагирует на инфекционные антигены, так как у него отсутствуют иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины и не проявляются иммунные реакции. С началом II триместра беременности механизм воздействия восходящей инфекции меняется из-за слияния *decidua vera* и *decidua capsularis* в единый комплекс *decidua parietalis*. В это время вос-

ходящая инфекция может проникнуть к плоду из влагалища или шеечного канала. С этого срока беременности внутренний зев шеечного канала соприкасается с водными оболочками плода и при наличии инфекции микроорганизмы проникают в околоплодные воды. Антимикробные свойства амниотической жидкости приобретает лишь после 20-й недели беременности, когда в ответ на воздействие инфекционного агента развивается воспалительная пролиферативная реакция, ограничивающая дальнейшее проникновение инфекции благодаря появлению лизоцима, комплемента, интерферонов, иммуноглобулинов. В III триместре беременности антибактериальная защита околоплодных вод возрастает. В этот период в воспалительной реакции тканей плода преобладает роль экссудативного компонента, когда в ответ на проникновение инфекции у плода развиваются воспалительные лейкоцитарные реакции (энцефалит, гепатит, пневмония, интерстициальный нефрит). Изменения состояния плода и функционирования фетоплацентарной системы, вызванные внутриутробным инфицированием плода, отражаются на составе и свойствах амниотической жидкости. При попадании в амниотическую жидкость инфекционного агента происходит его беспрепятственное размножение с последующим развитием хориоамнионита [2, 10]. Плод оказывается в инфицированной среде, что создает благоприятные условия для заражения плода контактным путем, то есть через кожу, слизистые оболочки, респираторный и желудочно-кишечный тракты. Развивается синдром «инфекции околоплодных вод».

В последнее десятилетие основными методами диагностики ВУИ являются бактериологические и иммунологические [7].

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучив специальную медицинскую литературу и принимая во внимание данные медицинских документов (удовлетворительные КТГ плода на протяжении всего срока наблюдения), результаты макро- и микроскопического исследований (сведения о короткой пуповине и узле, зафиксированные врачами в истории родов и в патологоанатомическом заключении; очаговые субплевральные и субэпикардальные кровоизлияния (пятна Тардье), острое венозное полнокровие внутренних органов с очаговыми диапедезными кровоизлияниями), экспертная комиссия сделала вывод о том, что ребенок умер от асфиксии, связанной с затягиванием истинного узла короткой пуповины. Принимая во внимание результаты гистологического исследования о давности формирования восходящей

амниотической инфекции (не более 2–4 суток), данные медицинских документов (у беременной при поступлении в родильный дом за 4 суток до родоразрешения не были обнаружены признаки воспаления нижних отделов полового тракта), срок проведения медицинской манипуляции (интрацервикальное введение препарата за 4 суток до родоразрешения), комиссия пришла к выводу, что медицинская манипуляция — интрацервикальное введение «Препидил-геля» могла способствовать формированию гнойного хориоамнионита. Необходимо отметить, что, как следует из специальной литературы, диагностические медицинские манипуляции (повторные влагалищные исследования, амниоцентез, амниоскопия и др.) повышают риск развития гнойного хориоамнионита [11]. Учитывая то, что в данном случае антенатальная гибель плода не была связана с тактикой подготовки и ведения родов, избранной врачами родильного дома, было решено, что выявленный дефект оказания медицинской помощи — дефект выполнения медицинской манипуляции (интрацервикальное введение препарата) — не состоит в причинно-следственной связи с антенатальной гибелью плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из вышеописанного случая следует, что патоморфологическая оценка структурно-функционального состояния последа отличается высокой информативностью. Патологические процессы представлены сложным набором циркуляторных, дистрофических, иммунных, воспалительных, компенсаторно-приспособительных, инволюционных реакций и далеко не всегда совпадают с клиническими данными о состоянии плода. Поэтому для ответа на поставленные вопросы необходим комплексный анализ всех имеющихся факторов, привлечение врачей-клиницистов и морфологов. По-нашему мнению, только всестороннее изучение всех имеющихся данных позволит членам экспертной комиссии сформулировать мотивированные, полные, научно обоснованные выводы, которые смогут удовлетворить все стороны судебного разбирательства (следователя, адвоката, медицинских работников, пациента).

ЛИТЕРАТУРА

1. Башмакова М.А., Савичева А.М. Врожденные и перинатальные инфекции: проблемы и решения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59. – № 5. – С. 17–22. [Bashmakova MA, Savicheva AM. Intrauterine and perinatal infections: problems and decisions. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2010;59(5):17-22. (In Russ.)]

2. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. [Glukhovets BI, Glukhovets NG. Voskhodyashchee infitsirovanie feto-platsentarnoy sistemy. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.)]
3. Ерофеев С.В., Эделев Н.С., Малахов Н.В., Семенов А.С. Проблема экспертной оценки неблагоприятного исхода медицинской помощи: мониторинг, развитие, современное состояние // Судебная медицина. – 2017. – Т. 3. – № 1. – С. 4–9. [Erofeev SV, Edelev NS, Malakhov NV, Semenov AS. The problem of peer review of adverse outcome of health care: monitoring, the development and modern state. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2017;3(1):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.19048/2411-8729-2017-3-1-4-10.
4. Клевно В.А., Веселкина О.В., Сидорович Ю.В., Зазулин В.А. Мониторинг дефектов оказания медицинской помощи по материалам Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области в 2015 году: ежегодный доклад. – М.: Ассоциация СМЭ, 2016. [Klevno VA, Veselkina OV, Sidorovich YV, Zazulin VA. Monitoring defektov okazaniya meditsinskoй pomoshchi po materialam Byuro sudebno-meditsinskoй ekspertizy Moskovskoy oblasti v 2015 godu: ezhegodnyy doklad. Moscow: Assotsiatsiya SME; 2016. (In Russ.)]
5. Копылов А.В., Рыжков В.В. Судебно-медицинские аспекты перинатальных потерь от внутриутробных инфекций // Судебно-медицинская экспертиза. – 2016. – Т. 59. – № 6. – С. 18–21. [Kopylov AV, Ryzhkov VV. The forensic medical aspects of the perinatal losses from intrauterine infections. *Sud Med Ekspert*. 2016;59(6):18-21. (In Russ.)]. doi: 10.17116/sud-med201659618-21.
6. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: StatusPraesens, 2011. [Radzinskiy VE. Akusher-skaya agressiya. Moscow: StatusPraesens; 2011. (In Russ.)]
7. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода: учеб. пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. [Sidorova IS, Makarov IO, Matvienko NA. Vnutriutrobnaya infektsiya: vedenie beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda: ucheb. posobie. Moscow: MEDpress-inform; 2011. (In Russ.)]
8. Тимофеев И.В. О понятии ятрогенной патологии. Патология лечения. – СПб., 1999. [Timofeev IV. O ponyatii yatrogeniya. Patologiya lecheniya. Saint Petersburg; 1999. (In Russ.)]
9. Хамадянов У.Р., Русакова Л.А., Хамадянова А.У., и др. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13. – № 5. – С. 16–20. [Khamad'yanov UR, Rusakova LA, Khamad'yanova AU, et al. Intrauterine fetal infection: the present view of the problem. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2013;13(5):16-20. (In Russ.)]
10. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений): Практическое руководство. – СПб.: Элби-СПб, 2002. [Tsinkerling VA, Mel'nikova VF. Perinatal'nye infektsii (voprosy patogeneza, morfologicheskoy diagnostiki i kliniko-morfologicheskikh sopostavleniy): Prakticheskoe rukovodstvo. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2002. (In Russ.)]
11. Чайка В.К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. [Chayka VK. Infektsii v akusherstve i ginekologii: Prakticheskoe rukovodstvo. Donetsk: ООО «Al'mateo»; 2006. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Злата Вячеславовна Давыдова — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: zlata.davydova@rambler.ru.

Ольга Витальевна Соколова — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: last_hope@inbox.ru.

◆ Information about the authors

Zlata V. Davydova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zlata.davydova@rambler.ru.

Olga V. Sokolova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy at the Rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: last_hope@inbox.ru.



САМООТНОШЕНИЕ И ОТНОШЕНИЕ К ДРУГИМ ЛЮДЯМ У ЖЕНЩИН С ВЫЯВЛЕННЫМ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

© М.Д. Титова, М.Л. Захарова

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

Для цитирования: Титова М.Д., Захарова М.Л. Самоотношение и отношение к другим людям у женщин с выявленным вирусом иммунодефицита человека // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 118–123. doi: 10.17816/PED94118-123

Поступила в редакцию: 19.06.2018

Принята к печати: 10.08.2018

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – стигматизирующее заболевание, которое остается с человеком на всю жизнь, превращая ее в череду стрессовых ситуаций и сильных, чаще негативных, переживаний. Люди, живущие с ВИЧ, испытывают на себе давление общественных стереотипов, чувство вины, стыда, социальное отчуждение. К новой ситуации требуется адаптация. Ее успешность зависит не только от внешних факторов среды, в которой пребывает человек, но и от субъективных факторов, от того, как сам человек воспринимает происходящее, как оценивает себя в сложившейся ситуации. **Целью** исследования было изучение особенностей самоотношения и отношения к другим людям у женщин, имеющих ВИЧ-положительный статус. В исследовании приняли участие 30 женщин, имеющих диагноз ВИЧ, и 30 условно здоровых женщин. **Результаты** показывают, что в самоотношении женщин с ВИЧ-положительным статусом преобладает такой компонент, как самообвинение и чувство вины. Отношение к другим людям можно назвать недоверчивым, отчужденным. Характерными особенностями этих женщин также являются неуверенность в ситуации общения, чувство тревоги. Для женщин этой группы характерна оценка себя как непривлекательных в глазах других, ожидание неуважения со стороны окружающих и приписывание себе низкой социальной репутации. Полученные результаты позволяют обратить внимание на необходимость оказания психологической помощи, способствующей укреплению чувства самооценки, уверенности в себе и своих силах.

Ключевые слова: самоотношение; отношение к другим людям; эмоционально-личностные особенности; ВИЧ-положительный статус.

SELF-RELATION AND RELATION TO OTHER PEOPLE AMONG WOMEN WHO HAVE AIDS VIRUS

© M.D. Titova, M.L. Zakharova

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

For citation: Titova MD, Zakharova ML. Self-relation and relation to other people among women who have AIDS virus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):118-123. doi: 10.17816/PED94118-123

Received: 19.06.2018

Accepted: 10.08.2018

The human immunodeficiency virus (HIV) is a stigmatizing disease that will remain with a person for life, turning it into a series of stressful situations and strong, often negative experiences. People living with HIV are under pressure of public stereotypes, pressure of feelings of guilt, shame and social exclusion. The new situation requires adaptation. It is success depends not only on the external factors of the environment in which the person resides, but also on subjective factors, on how the person perceives what is happening, how he assesses himself in the current situation. **The aim** is to study the characteristics of self – relation and relation to other people among women who living with HIV-positive status. The study involved 30 women living with HIV and 30 healthy women. The results show that self-incrimination and guilt predominate in the self-relation of women living with HIV-positive status. Attitudes towards other people can be called distrustful and alienated. Features of the emotional status of women are mistrust of surrounding people, incertitude in the situation of communication and feelings of anxiety. For women of this group, it is characteristic to evaluate yourself as unattractive in the eyes of others, expecting disrespect from others and attributing to oneself a low social reputation. **The results** make it possible to pay attention to the need to provide psychological help that promotes

a sense of self-worth and self-confidence. Psychological help can have a significant impact on the physical condition of women with HIV-positive status.

Keywords: self-relation; relation to other people; emotional and personal characteristics; HIV-positive status.

ВВЕДЕНИЕ

Как во всем мире, так и в России растет заболеваемость вирусом иммунодефицита человека. Это заболевание накладывает отпечаток на всю последующую жизнь. К новым условиям необходима успешная адаптация. Поэтому представляется важным и актуальным обеспечить людей с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) профессиональной помощью по повышению самооценки и формированию позитивного принимающего самоотношения.

Самоотношение исследуется в психологии давно, но единого понимания сущности этого феномена еще нет. Его рассматривают с разных позиций:

- 1) как глобальную самооценку — особое личностное образование, получаемое в результате интеграции самопознания и эмоционально-ценностного самоотношения [2, 3];
- 2) как систему установок — отношение субъекта потребности к ситуации ее удовлетворения, которая направлена на себя [3, 7];
- 3) как эмоциональный компонент самосознания или устойчивое одномерное образование, выражающее устойчивую степень положительного или отрицательного отношения личности к себе, состоящее из эмоционально-ценностной и оценочной подсистем [3, 4, 6]. Отношение к другим людям рассматривается в структуре системы отношений личности и включает отношения к ближайшему окружению (семье), к близким вне семейного окружения (друзья), деловое окружение, профессиональное окружение [8].

По мнению ряда исследователей (К. Роджерс, К. Хорни, В.Н. Мясичев, А.А. Бодалев, В.В. Столин), отношение к другим людям тесно связано с отношением к самому себе и самооценкой. В.В. Столин считает, что самоотношение проецируется в форме отношения к другому человеку, и выделяет четыре уровня самопринятия личности: 1) развитая личность, которая уважает себя, выражает симпатию к себе и проявляет симпатию и уважение к другому; 2) менее развитая личность, имеющая симпатию и уважение к себе, но не имеющая симпатии и уважения к другому человеку; 3) противоречивая личность, сочетающая в себе неуважение к себе и антипатию к другому лицу; 4) конфликтная личность с бессознательным неприятием себя и преувеличением качеств других людей [4].

Исследований самоотношения и отношения к другим людям у лиц, имеющих ВИЧ-положительный статус, на данный момент недостаточно, так как часто предметом исследования становятся эмоционально-личностные качества, которые могут только некоторым образом указывать на особенности самоотношения и отношения к другим людям [1, 5].

Цель работы — исследование особенностей взаимосвязи самоотношения и отношения к другим людям у женщин с ВИЧ-положительным статусом.

Достижение поставленной цели предполагало решение следующих задач:

- 1) исследование особенностей самоотношения женщин, имеющих ВИЧ-положительный статус;
- 2) исследование особенностей отношения к другим людям у женщин, имеющих ВИЧ-положительный статус;
- 3) проведение сравнительного анализа полученных данных у женщин с ВИЧ-положительным статусом и условно здоровых женщин;
- 4) проведение корреляционного анализа полученных данных.

Гипотеза: самоотношение женщин, имеющих ВИЧ-положительный статус, характеризуется высоким самообвинением и низкой самооценкой и взаимосвязано с такими особенностями отношения к другим людям, как враждебность, недоверие и избегание.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали следующие методики: 1) тест-опросник самоотношения (В.В. Столин, С.Р. Пантелеев); 2) личностный дифференциал (ЛД) Ч. Осгуда в адаптации сотрудников Института имени В.М. Бехтерева; 3) шкалу комфортной интерперсональной дистанции (CIDS) М.П. Дьюка и С. Новицки; 4) тест незаконченных предложений Дж.М. Сакса; 5) опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R) Р. Дерагатис в адаптации Н.В. Тарабриной; 6) Гиссенский личностный опросник (ГЛО) Е. Брюклера и Дж. Снера в адаптации Е.А. Голынкиной. Статистическую обработку осуществляли при помощи *U*-критерия Манна–Уитни и коэффициента корреляции по Спирмену.

В исследовании приняли участие 30 женщин с ВИЧ-положительным статусом, составивших ос-

новную группу, и 30 условно здоровых женщин, составивших группу сравнения. Критериями отбора в основную группу стали: возраст от 25 до 35 лет, наличие положительного ВИЧ-статуса, ремиссия принятия наркотических средств (более 1 года). Средний возраст в основной группе — 31,5 года; средний возраст группы сравнения — 29,1 года. Половым путем были инфицированы 50 % (15 человек), через кровь (введением инъекционных наркотиков) — 50 % (15 человек).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сравнительного анализа особенностей самооотношения, представленные на рис. 1, показали, что имеются значимые различия между группами по следующим параметрам: ожидаемое отношение ($p < 0,001$), самоуверенность ($p < 0,01$), самопринятие ($p < 0,001$), самопонимание ($p < 0,05$) при более низких показателях в основной группе, а также самообвинение ($p < 0,001$) с более высокими показателями в основной группе. Таким образом, в целом самооотношение относительно здоровых женщин можно назвать более позитивным по сравнению с самооотношением женщин с ВИЧ-положительным статусом.

Самоотношение в основной группе можно характеризовать как самообвиняющее, так как данный показатель ярко выражен (выше 70 баллов). Лица основной группы склонны ожидать скорее негативного к себе отношения со стороны других людей, негативной оценки своих способностей и действий. Основная группа считает себя менее уверенными в себе и своих силах, они меньше принимают себя такими, какие они есть.

Результаты, полученные при помощи методики «Незаконченные предложения», показывают, что между группами существуют статистически значимые различия по параметрам «отношение к себе» ($p < 0,05$), «отношение к будущему» ($p < 0,001$) при более низких показателях в основной группе, а также «отношение к сотрудникам» ($p < 0,05$) и «чувство вины» ($p < 0,01$) при более высоких показателях в группе женщин с ВИЧ-положительным статусом. Таким образом, мы еще раз подтверждаем наличие более негативного отношения к себе испытуемых основной группы. Также можно отметить, что отношение к противоположному полу в обеих группах выражает неудовлетворенность мужчинами, но более негативный характер оно имеет в основной группе. Можно увидеть, что и отношение к семье, к родительской семье в основной группе несколько ниже, чем в контрольной. При этом более позитивный взгляд имеется по отношению к ближайшему кругу общения, например к друзьям и коллегам (вышестоящим, подчиненным, сотрудникам).

Исследование интерперсональной дистанции, результаты которого представлены на рис. 2, позволяет отметить увеличение дистанции в основной группе испытуемых почти по всем предложенным параметрам, что может говорить о большей дистанцированности женщин основной группы, большей их отгороженности от других людей. Статистически значимые различия получены по показателям дистанции в отношении понятий «мать» ($p < 0,01$) и «брат/сестра» ($p < 0,001$). Круг дистанций можно описать как средний для обеих групп.

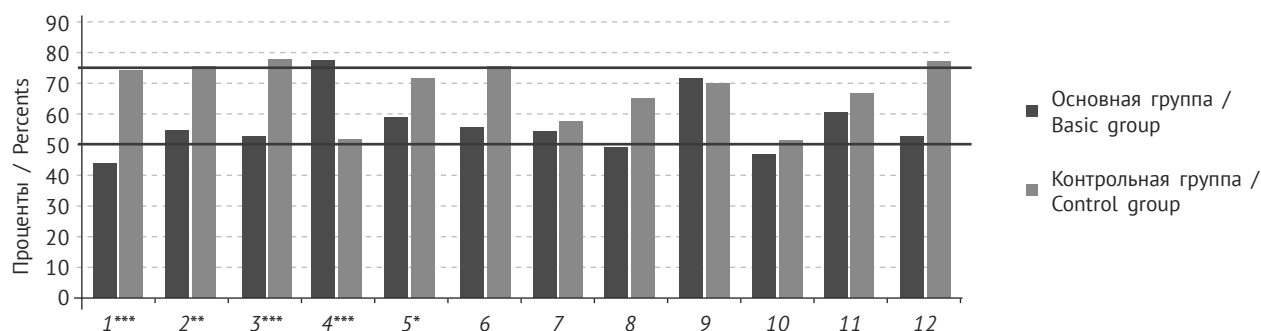


Рис. 1. Результаты исследования самооотношения: 1 — ожидаемое самооотношение; 2 — самоуверенность; 3 — самопринятие; 4 — самообвинение; 5 — самопонимание; 6 — глобальное самооотношение; 7 — самоуважение; 8 — аутосимпатия; 9 — самоинтерес 1; 10 — отношение других; 11 — саморукводство; 12 — самоинтерес 2; показатель значимости различий между группами: * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$)

Fig. 1. Results of the Self-relation: 1 — expected relation; 2 — self-assurance; 3 — self-acceptance; 4 — self-incrimination; 5 — self-understanding; 6 — general self-relation; 7 — self-esteem; 8 — self-sympathy; 9 — self-interest 1; 10 — attitude of others; 11 — self-management; 12 — self-interest 2; indicator of significance of differences: * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$)

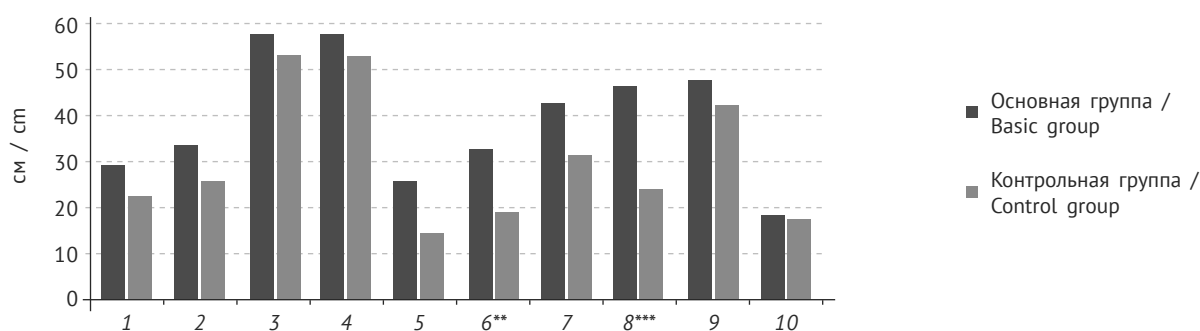


Рис. 2. Результаты исследования интерперсональной дистанции: 1 – подруга; 2 – друг; 3 – незнакомый мужчина; 4 – незнакомая женщина; 5 – муж; 6 – мать; 7 – отец; 8 – брат/сестра; 9 – врач; 10 – ребенок; показатель значимости различий между группами: ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$)

Fig. 2. Results of the Study of Interpersonal Distance: 1 – female friend; 2 – friend; 3 – unknown man; 4 – unknown woman; 5 – husband; 6 – mother; 7 – father; 8 – siblings; 9 – doctor; 10 – child; indicator of significance of differences: ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$)

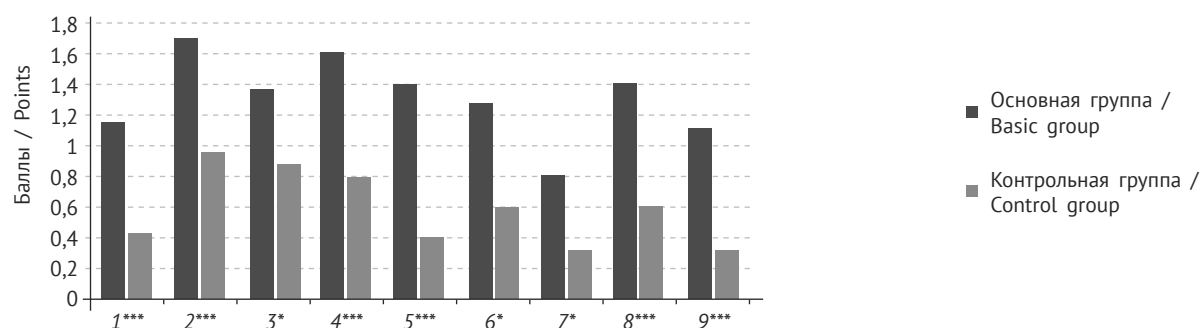


Рис. 3. Результаты методики SCL-90-R: 1 – соматизация; 2 – обсессивно-компульсивная симптоматика; 3 – сензитивность; 4 – депрессия; 5 – тревожность; 6 – враждебность; 7 – фобии; 8 – параноидность; 9 – психотизм; показатель значимости различий между группами: * ($p < 0,05$), *** ($p < 0,001$)

Fig. 3. Results of SCL-90-R: 1 – somatization; 2 – obsessive-compulsive; 3 – sensitivity; 4 – depression; 5 – anxiety; 6 – hostility; 7 – phobic anxiety; 8 – paranoid ideation; 9 – psychoticism; indicator of significance of differences: * ($p < 0,05$), *** ($p < 0,001$)

Исследование отношения к другим людям, проведенное с помощью методики «Личностный дифференциал», продемонстрировало, что значимые различия выявлены по параметрам оценки и активности понятия «все женщины» ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно) и оценки силы понятия «все мужчины» ($p < 0,01$) при более низких показателях в группе женщин с ВИЧ-положительным статусом. То есть в основной группе, в сравнении с контрольной, как образ мужчин, так и образ женщин оценивается значительно ниже, что может говорить о восприятии женщин как недостаточно обаятельных, добрых и отзывчивых и восприятии мужчин как эгоистичных, враждебных, черствых. Также все женщины основной группы воспринимаются как менее энергичные, спокойные и невозмутимые. Значимые различия получены и по показателям силы понятий «мой отец» ($p < 0,01$) и «моя мать» ($p < 0,05$): показатели в основной группе были более низкими, то есть женщины

с ВИЧ-положительным статусом воспринимают отца как более зависимого, мягкого и несамостоятельного, а мать как более безответственную, менее искреннюю, менее уверенную в своих силах, более зависимую и уступчивую. В целом можно сказать, что основная группа оценивает фигуры родителей значимо ниже, чем контрольная.

Результаты исследования выраженности психопатологической симптоматики, полученные с помощью методики «Симптоматический опросник» (SCL-90-R), приведены на рис. 3.

Почти по всем шкалам методики женщины с ВИЧ-положительным статусом имели выраженный уровень (выше 1 балла). Статистически значимые отличия были получены по всем показателям, что свидетельствует о том, что женщины основной группы субъективно испытывают больший дискомфорт и дистресс в своей жизни. Отмечается депрессивный фон настроения, чувство агрессии, раздражения, повышенной напряженности, недове-

рия. Самооценка содержит такие характеристики, как «испытываю трудности и дискомфорт в межличностном общении», «ожидаю негативную оценку со стороны других людей» и «более негативно оцениваю себя, чем другие».

Личностные особенности изучали при помощи Гиссенского личностного опросника. Все значения находились в пределах нормативных значений как в основной, так и в контрольной группе. Статистически значимые различия обнаружены лишь по показателю «социальное одобрение» ($p < 0,05$) и указывают на то, что женщины, живущие с ВИЧ, склонны оценивать себя как менее привлекательных в глазах окружающих и ожидают более неуважительного отношения со стороны других людей.

При проведении корреляционного анализа рассматривали связи отдельных показателей самоотношения с показателями отношения к другим людям с помощью методик «Незаконченные предложения», «Личностный дифференциал» и «Шкала интерперсональной дистанции». Ниже рассмотрены лишь некоторые важные взаимосвязи.

В основной группе шкала «Глобальное самоотношение» имеет больше взаимосвязей с параметрами отношения к другим людям в сравнении с контрольной группой. Найдены взаимосвязи с оценкой понятия «все женщины» ($p = 0,458$), с шкалой «Отношение к вышестоящим» ($p = 0,664$), то есть самоотношение коррелирует с оценкой женщин в целом и характеристиками отношения в деловом кругу общения. Значимыми фигурами также являются фигуры матери и мужа, на что указывают соответствующие корреляции ($p = 0,440$ и $p = 0,605$). Со стороны ближайшего окружения вне семьи значимой фигурой является фигура подруги ($p = 0,622$).

Показатели «ожидаемое отношение» и «отношение других» также имеют больше взаимосвязей с показателями отношения к другим людям. К понятиям из общественного круга, связанным с самоотношением, относятся «все мужчины» ($p = 0,420$), «все женщины» ($p = 0,519$), «отношение к вышестоящим» ($p = 0,620$). Это означает, что положительная самооценка, ожидание этой положительной оценки в глазах окружающих повышает и оценку других людей. Оценка ближайшего круга вне семьи, то есть друзей и подруг, также коррелирует с ожидаемым отношением. При положительной оценке «зеркального Я» увеличивается доверие и уменьшается дистанцированность от близких друзей. Оценка семейным окружением также важна для повышения самоотношения. Фигуры матери и мужа, как и у предыдущих показателей, являются основными, что подтверждается корреляциями с оценкой понятий «мать» ($p = 0,425$), «муж»

($p = 0,731$), «отношение к матери» ($p = 0,606$). Ожидание положительного восприятия себя со стороны других людей влияет на уменьшение приемлемого расстояния между собой и «ребенком» ($p = -0,431$), «отцом» ($p = -0,601$), «мужем» ($p = -0,665$). Может быть, ожидая положительной оценки, испытуемые основной группы чувствуют большую потребность доверять ближнему окружению, тем самым уменьшая чувство вины по отношению к родным.

Еще один важный показатель — самообвинение. Корреляции показывают, что самообвинение взаимосвязано с некоторым социальным аспектом жизни у контрольной группы, тогда как в основной группе самообвинение связано лишь с тремя показателями: «отношение к отцу» ($p = -0,452$), «отношение к матери» ($p = -0,436$), «отношение к вышестоящим» ($p = -0,397$). Данные взаимосвязи могут говорить о том, что чувство вины очень велико по отношению к родителям и лицам, имеющим авторитет у личности. Взаимосвязи показывают, что чем ниже самообвинение, тем положительнее отношение к родителям, так как самообвинение может быть некоторым образом связано с воспитанием, а точнее, возможно, личность при высоком уровне самообвинения расценивает воспитание в негативном свете, как бы «сбрасывая» часть вины на родителей и тех, кто как-то повлиял на развитие.

ВЫВОДЫ

1. Самоотношение женщин, имеющих ВИЧ-положительный статус, отличается высоким уровнем самообвинения и чувства вины. Женщины данной группы, в сравнении с женщинами контрольной группы, ожидают негативной оценки со стороны других людей, поэтому воспринимают их отношение к себе как отрицательное, негативное, неуважительное, они недостаточно уверены в своих силах и способностях, у них отмечается более низкий уровень самооценки, способности к самопониманию и принятию себя, одобрению себя как в целом, так и в отдельных существенных частностях.
2. Отношение к другим людям можно охарактеризовать как несколько недоверчивое, отстраненное, дистанцированное. В целом женщины данной группы оценивают окружающих ниже, чем представительницы контрольной группы. При этом мужчины оцениваются ниже, чем женщины, и отношение к противоположному полу несколько напряженное. Также зоной напряжения можно считать отношение к семье.
3. Особенности эмоционального статуса женщин, имеющих ВИЧ-положительный статус, представлены сниженным фоном настроения, повы-

шенным чувством тревоги, недоверием к окружающим, чувством раздражения, негодования, неуверенности в себе в ситуациях межличностного общения.

4. Корреляционный анализ показал, что в основной группе самооотношение имеет больше взаимосвязей с показателями отношения к другим. Значимыми являются такие фигуры, как мать, муж, подруга, вышестоящие люди. Результаты демонстрируют, что чем выше женщины основной группы оценивают силовые характеристики личности близкого человека, тем больше повышается их уровень уверенности в себе, что может указывать на зависимость их самооценки от ближайшего окружения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нам удалось выявить особенности и взаимосвязи компонентов самооотношения и отношения к другим людям, которые позволят создать программу помощи, направленную на повышение уровня самооценности, самоуверенности, на снижение уровня самообвинения, а также дадут возможность выработать эффективные способы взаимодействия с другими людьми у женщин, инфицированных ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева В.В., Ручкина Е.В. Консультирование в системе реабилитации при ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 1. – С. 53–56. [Belyaeva VV, Ruchkina EV. Konsultirovanie v sisteme peabilitatsii pri VICH-infektsii. *Epidemiology and infectious diseases*. 2001;(1):53-56. (In Russ.)]
2. Захарова А.В. Психология формирования самооценки. – Минск: РБПК «Белинкоммаш», 1993. [Zakharova AV. *Psikhologiya formirovaniya samoootsenki*. Minsk: RBPK "Belinkommash"; 1993. (In Russ.)]
3. Иовлев Б.В., Карпова Э.Б. Психология отношений. Концепция В.Н. Мясищева и медицинская психология. – СПб., 1999. [Iovlev BV, Karpova EB. *Psikhologiya otnosheniy. Kontseptsiya V.I. Myasishcheva i meditsinskaya psikhologiya*. Saint Petersburg; 1999. (In Russ.)]
4. Колышко А.М. Психология самооотношения: учебное пособие. – Гродно: ГрГУ, 2004. [Kolyshko AM. *Psikhologiya samoootnosheniya*. Grodno: GrGU; 2004. (In Russ.)]
5. Мурыванова Н.Н., Горбунов В.И., Ткаченко Т.Н., и др. Психологические особенности ВИЧ-инфицированных больных // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7. – № 2. – С. 70–74. [Muryvanova NN, Gorbunov VI, Tkachenko TN, et al. Psychological characteristics of HIV-infected patients. *Zhurnal infektologii*. 2015;7(2):70-74. (In Russ.)]
6. Пантеев С.Р. Самоотношение как эмоционально-оценочная система. – М.: МГУ, 1991. [Pantileev SR. *Samoootnoshenie kak emotsional'no-otsenochnaya sistema*. Moscow: MGU; 1991. (In Russ.)]
7. Сарджеладзе Н.И. Личность и ее взаимодействие с социальной средой. – Тбилиси: Мецниереба, 1989. [Sardzhveladze NI. *Lichnost' i ee vzaimodeystviya s sotsial'noy sredoy*. Tbilisi: Metsniereba; 1989. (In Russ.)]
8. Шкурко Т.А. Отношения к «своим/чужим», «близким/далеким» жителей городов разного типа // Социальная психология и общество. – 2013. – № 4. – С. 81–84. [Shkurko TA. Otnosheniya k "svoim/chuzhim", "blizkim/dalekim" zhitel'ey gorodov raznogo tipa. *Sotsial'naya psikhologiya i obshchestvo*. 2013;(4):81-95. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Мария Дмитриевна Титова — студентка, факультет клинической психологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: titovamd95@mail.ru.

Майя Леонидовна Захарова — канд. психол. наук, старший преподаватель, кафедра клинической психологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mayazaharova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Maria D. Titova — Department of Clinical Psychology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: titovamd95@mail.ru.

Maiia L. Zakharova — PhD, Senior Teacher, Department of Clinical Psychology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mayazaharova@mail.ru.



ВЕРНЫЙ ДОЛГУ ДО КОНЦА... (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ГИБЕЛИ ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВИЧА БОТКИНА)

© Д.Ю. Овсянников¹, И.В. Силуянова²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва;

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Овсянников Д.Ю., Силуянова И.В. Верный долгу до конца... (к 100-летию со дня гибели Евгения Сергеевича Боткина) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 4. – С. 124–129. doi: 10.17816/PED94124-129

Поступила в редакцию: 25.06.2018

Принята к печати: 09.08.2018

В 2018 г. исполняется 100 лет со дня гибели Евгения Сергеевича Боткина, который был последним лейб-медиком последнего российского Императора Николая II и добровольно пошел на смерть вместе со своими пациентами. В статье рассматриваются основные этапы жизненного и профессионального пути Е.С. Боткина, оценивается его вклад в развитие отечественной медицины. Описывается его научная, педагогическая и общественная деятельность, представлены основные биографические данные. Отдельно охарактеризованы этические воззрения на долг врача, основу которых составляет принцип доминанты интересов пациента.

Ключевые слова: Евгений Сергеевич Боткин; биография; история медицины; Императорская военно-медицинская академия; биомедицинская этика.

FAITHFUL UNTIL THE VERY END (ON THE OCCASION OF THE 100TH ANNIVERSARY OF THE DEATH OF EVGENY SERGEEVICH BOTKIN)

© D.Yu. Ovsyannikov¹, I.V. Siluyanov²

¹ RUDN University of the Ministry of Science of the Russian Federation, Moscow, Russia;

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Ovsyannikov DYu, Siluyanov IV. Faithful until the very end... (on the occasion of the 100th anniversary of the death of Evgeny Sergeevich Botkin). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):124-129. doi: 10.17816/PED94124-129

Received: 25.06.2018

Accepted: 09.08.2018

In 2018 marks the 100th anniversary of the death of Evgeny Sergeevich Botkin, who was the last medical doctor of the last Russian emperor Nicholas II and voluntarily went to his death with his patients. The article considers the main stages of the life and professional path of E.S. Botkin, his contribution to the development of national medicine is estimated. His scientific, pedagogical and social activities are described, and basic biographical data are presented. Separately, ethical views on the doctor's duty, based on the principle of the dominant interests of the patient, are characterized.

Keywords: Evgeni Sergeevich Botkin; biography; history of medicine; The Imperial Military Medical Academy; biomedical ethics.

Евгений Сергеевич Боткин (рис. 1) родился 27 мая 1865 г. в Царском Селе (ныне г. Пушкин) в семье известного русского врача-терапевта Сер-

гея Петровича Боткина. Он был третьим сыном в семье. Е.С. Боткин получил разностороннее домашнее образование, по примеру отца всю свою

жизнь любил музыку и литературу и привил эту любовь и своим детям. Музыке Е.С. Боткин учился у основателя «могучей кучки» М.А. Балакирева. Атмосфера труда, чрезвычайно важные занятия отца, его работа над подготовкой лекций и прием больных дома — все оказывало влияние на детей. После окончания гимназии в 1882 г. Евгений Сергеевич поступил на физико-математический факультет Санкт-Петербургского университета. Однако авторитет отца — основателя экспериментального направления отечественной терапевтической школы и увлечение медицинской оказались сильнее, и в 1883 г. он поступает в Императорскую Военно-медицинскую академию (ИВМА).

После окончания с отличием ИВМА Е.С. Боткину, сыну знаменитого профессора, были открыты любые вакансии, однако первая его должность — врач-ассистент Мариинской больницы для бедных, работа в которой помогла ему приобрести колоссальный опыт лечащего врача. В Мариинской больнице Е.С. Боткин поочередно работает в терапевтических, изоляторном, хирургическом отделениях. В конце 1890 г. на собственные средства он уезжает за границу для знакомства с устройством берлинских больниц и работой ведущих европейских ученых-медиков, через три года возвращается в Мариинскую больницу в качестве сверхштатного ординатора. В 1891 г. Евгений Сергеевич женился на Ольге Владимировне Мануйловой, однако в 1910 г. она ушла из семьи, оставив на его руках четверых детей.

Одновременно с клинической практикой Е.С. Боткин занимался и научными исследованиями, основными направлениями которых были вопросы иммунологии, защитных свойств форменных элементов крови. Диссертацию на соискание степени доктора медицины «К вопросу о влиянии альбумоз и пептонов на некоторые функции животного организма», посвященную отцу, он защищает в ИВМА в 1893 г. Официальным оппонентом на защите был И.П. Павлов [13]. Предметом экспериментальных исследований Е.С. Боткина стали вопросы гематологии, роли лейкоцитов в норме и при различной патологии [10]. С 1895 по 1897 г. Е.С. Боткин был в заграничной командировке в Германии, где по примеру отца стажировался в Гейдельбергском университете.

В 1897 г. Е.С. Боткин был избран приват-доцентом ИВМА, он проводил занятия со студентами по терапии в качестве заместителя проф. Ф.И. Пастернацкого и В.Н. Сиротинина [13]. От этого этапа деятельности Е.С. Боткина остались две лекции «Больные в больнице» и «Что значит „баловать“



Рис. 1. Евгений Боткин
Fig. 1. Evgeny Botkin

больных?», опубликованные в 1898 и 1903 гг. и недавно переизданные [1, 2, 12]. В данных лекциях, посвященных сбору анамнеза, вопросам врачебной этики, Боткин приводит примеры того, как надо разбирать каждый симптом болезни: «Никогда не обрывайте... больного, пусть он вам действительно все расскажет, с самого начала, как он понимает и настоящие, и предшествующие свои страдания, пусть расскажет о своих родных <...> вы должны руководить рассказом, должны направлять его, вам нужно умение слушать. Умение слушать — это то драгоценное свойство, которое располагает к откровенности, которое заставляет чужих людей нести к вам свои заветные мечты и думы, которое заставляет их выкладывать перед вами свою душу. Вы спросите меня, как приобрести это умение? Для этого необходимо только одно условие: ваше сердечное участие к больному и искренний интерес к его рассказу. <...> Раз приобретенное вами доверие больных переходит в искреннюю привязанность к вам, когда они убеждаются в вашем неизменно сердечном к ним отношении. Когда вы входите в палату, вас встречает радостное и приветливое настроение, вы чувствуете в ней бодрый и ясный дух; он тотчас охватывает и вас, и вам поэтому легко его поддерживать. Эта бодрость духа в палате — драгоценное и сильное лекарство, которым вы нередко гораздо больше поможете, чем микстурами и порошками. Только сердце для этого нужно, только искреннее сердечное участие к больному человеку... У нас еще непочатый край этого чувства — так не скупитесь же им, приучайтесь широкой рукой давать его тому, кому оно нужно, кому оно по праву принадлежит, и пойдемте все с любовью к больному человеку, чтобы вместе учиться, как ему быть полезными» [1].

В своих лекциях студентам Боткин настоятельно проводил мысль о необходимости сострадания пациенту, что характеризовало его собственное

отношение к больным. Рассказывая о состоянии страдающего от болезни человека, он говорил: «А если он одинок?... Если он находится в такой обстановке, в которой болезнь его не только не может пройти, но и должна почти неминуемо осложниться? Если он лишен и воздуха, и света, и нужного питания? Что в таком случае делать врачу? Кто же, если не он, позаботится о больном... Но где же при такой безграничности врачебного дела еще возможность „баловать“ больного? „Баловать больных!“ ... Кого же и баловать, казалось бы, как не больных, — так по-детски беспомощных и часто так по-детски милых? <...> Знакомство с душевным миром больного врачу не менее важно, чем представление об анатомических изменениях и нарушении физиологических функций тех или других клеточек его тела, и уж конечно не путем холодных, официальных допросов приобретает он его, а лишь в терпеливой, искренно участливой и дружеской беседе с больным, помощью самого сердечного к нему отношения. А как часто все физические недуги больного оказываются лишь последствием его душевных волнений и мук, которыми так богата наша земная жизнь и которые так плохо поддаются нашим микстурам и порошкам. Если такой больной с доверием прибегнет к врачу и как духовнику принесет ему все стоны своей души, — не больной, но либо не в меру чувствительной, либо не по силам затравленной, либо просто загнанной и забытой, — а врач, чтобы „не баловать“ его, остановит его и, назначив лечение, отпустит, не даст ли он этим голодному камень вместо хлеба? Но добросовестный врач и не может так поступить: он, как истинный друг, выслушает пришедшего к нему, войдет во все мелочи бед его, поможет ему устранить их, поднимет дух его и поддержит тело его. Врач знает, что этим он не „балует“ больного, а исполняет лишь священный долг свой». Эпиграфом к этой лекции Е.С. Боткин взял слова отца, С.П. Боткина, из актовой речи в ИВМА 17 декабря 1886 г.: «Нравственное развитие врача-практика поможет ему сохранить то душевное равновесие, которое дает ему возможность исполнить священный долг перед ближним и перед родиной, что и будет обуславливать истинное счастье его жизни» [2, 3].

Если отец Евгения Сергеевича, С.П. Боткин, рассматривал медицину как искусство [8], то его сын признавал за медициной большее, высшее предназначение, сродни священническому, — служение. Слова у Е.С. Боткина не расходились с делом, он проводит свои убеждения в жизнь своим служением. Педагогическую деятельность Боткин совмещает с клинической работой врачом Свято-Троицкой

общины сестер милосердия (с 1897 г.), главным врачом Санкт-Петербургской общины сестер милосердия в честь св. Георгия (с 1907 г.) [13]. Целью общины св. Георгия, как указывалось в очерке, посвященном ее 25-летию, было «твердой ногой стать против напора бедствий, преследующих человечество в виде жалких гигиенических условий нашего быта, ежедневных болезней, эпидемий» [5]. Главными пациентами общины являлись люди из беднейших слоев населения.

В 1904 г. начинается Русско-японская война. Евгений Сергеевич добровольно вступает в действующую армию. Занимая высокую должность заведующего медицинской частью Российского общества Красного Креста (РОКК) в Маньчжурской армии, он участвовал и в боях на передовых позициях, заменяя раненых фельдшеров. За личную храбрость и мужество Е.С. Боткин был награжден офицерскими боевыми орденами Св. Владимира 3-й и 2-й степеней с мечами, Св. Анны 2-й степени, Св. Станислава 3-й степени, сербским орденом Св. Саввы 2-й степени [13]. Е.С. Боткин написал с фронта множество писем, из которых составила целая книга — «Свет и тени Русско-японской войны 1904–1905 гг.: из писем к жене», опубликованная в 1908 г. и недавно также переизданная [7, 12]. Эта книга, созданная не просто военным врачом, но талантливым писателем, — замечательное, точное, как диагноз, свидетельство о времени, событиях и современниках. В ней он так высказался о своем участии в войне: «Во время работы огня не замечаешь <...> За себя я не боялся: никогда еще не ощущал в такой мере силу своей веры. Я был совершенно убежден, что как ни велик риск, которому я подвергался, я не буду убит, если Бог того не пожелает». Главная коллизия книги — контраст между образцовой организацией военно-полевой медицины, служением раненому русскому «солдатику», как все время называет его автор, и неорганизованностью, отсутствием оперативного управления и руководства медицинской службой. Автор откровенно подчеркивает главную, с его точки зрения, причину военных поражений: «Я удручаюсь все более и более ходом нашей войны и не потому только, что мы столько проигрываем и столько теряем, но едва ли не больше потому, что целая масса наших бед есть только результат отсутствия у людей духовности, чувства долга, что мелкие личные расчеты ставятся выше понятия об Отчизне, выше Бога...» Здесь Евгений Сергеевич повторяет, как и во многом в жизни, мысли своего отца, С.П. Боткина, который был участником Крымской войны, (работал вместе с Н.И. Пироговым в 1855 г.) и позднее Русско-ту-

рецкой войны (1877) и мог наблюдать сходные проблемы [8, 10]. Книгу Боткина прочитала последняя российская Императрица Александра Федоровна, увидев в нем не только врача, но и человека колоссальной культуры, недюжинного ума, великой души, высокого духа [13]. 13 апреля 1908 г. Император Николай II подписал указ о назначении доктора Боткина лейб-медиком Высочайшего двора на место умершего в 1907 г. Г.И. Гирша [7]. Для царской семьи было особенно важно, чтобы в их самом близком окружении находились только надежные, верные люди, которые в том числе могли и хранить государственную тайну о болезни наследника престола. Е.С. Боткин продолжил традиции отца, бывшего лейб-медиком Александра II [8].

После нового назначения Евгений Сергеевич постоянно находился при семье Императора, без выходных и отпусков. Семья Романовых много путешествовала. Как лейб-медик Боткин должен был всегда быть готовым к перемещениям, нередко узнавал про них накануне отъезда. Его отличал талант клинического мышления и чувство искренней любви к детям царской семьи, переболевшим многими детскими инфекциями [9]. Однако главным пациентом Евгения Сергеевича, особенно в последние годы жизни, был Царевич Алексей, страдавший гемофилией. При угрожающих жизни цесаревича состояниях доктор Боткин днями и ночами не отходил от постели больного мальчика, используя все доступные в то время медицинские средства и окружая его человеческой заботой. Ребенок чувствовал это искреннее отношение и писал ему в одном из писем по-французски: «*Je vous aime de tout mon petit coeur*» («Я Вас люблю всем своим маленьким сердцем») [13]. Доктор Боткин, этот сильный духом человек, мог всегда укрепить, поддержать, понять, своим сочувствием успокоить, вселить веру и надежду. Таким он был и с «солдатиком», и со студентами ИВМА, и со своими пациентами. Именно так он общался с больными, обучая и студентов лечить и словом, и вниманием, как это хорошо видно из его лекций.

Во время Первой мировой войны лейб-медик Боткин помогал царской семье организовывать госпитали во дворцах — Зимнем в Петербурге, Екатерининском в Царском Селе, ежедневно консультируя в них раненых. В 1916 г. из-за громадного наплыва раненых в Екатерининском дворцовом госпитале будет катастрофически не хватать медицинского персонала, и 16-летняя дочь Боткина пойдет туда служить сестрой милосердия. Даже в своем доме в Царском Селе (на Садовой улице, 4) Боткин организовал небольшой лазарет.

Несмотря на загруженность врачебными делами и высокое положение при дворе, Е.С. Боткин являлся членом Военно-санитарного ученого комитета при Императорской главной квартире, членом Главного управления РОКК. Отвечая за оперативную организацию помощи раненым во время Русско-японской и Первой мировой войн, он стал уникальным специалистом в разнообразных сферах медицины [9].

В феврале 1917 г. в России был совершен государственный переворот. Временным правительством было принято решение о направлении низложенной царской семьи в Тобольск. Приближенным бывшего Императора было предложено покинуть семью. Е.С. Боткин принимает решение не покидать своих пациентов. На вопрос Царя, как же он оставит своих детей, доктор ответил, что для него нет ничего выше, чем выполнение своего долга. В Тобольске, куда в сентябре 1917 г. прибыли его дети Татьяна и Глеб, Боткину было выделено две комнаты в доме купца Корнилова. В них он начал проводить прием больных из местного населения и солдат охраны. Об оказании Боткиным безвозмездной медицинской помощи жителям Тобольска и солдатам охраны позже его дочь Татьяна напишет в своих воспоминаниях: «Отец проводил прием пациентов, большей частью крестьян и мелких лавочников; потом он до ужина пропадал в городе, делая визиты на дому у других пациентов — лежачих. Он не пропускал ни одного дома, самого скромного и отдаленного». По ее словам, для Боткина «...клятва Гиппократ, симпатия к страдающему гемофилией, истекающему кровью Царевичу и верность своему Царю значили больше, чем собственная жизнь» [13].

В апреле 1918 г. доктор Боткин вызвался сопровождать царскую семью, все члены которой постоянно болели, в Екатеринбург. Иоганн Мейер, австрийский солдат, попавший в русский плен в годы Первой мировой войны и перешедший на сторону большевиков в Екатеринбурге, написал воспоминания «Как погибла царская семья». В книге он сообщает о сделанном большевиками предложении доктору Боткину оставить царскую семью и выбрать себе место работы, например, где-нибудь в московской клинике. Очевидно, Боткин знал о скорой казни. Знал и, имея возможность выбора, предпочел своему спасению верность присяге врача и данному Царю обещанию. Вот как это описывает И. Мейер: «„Видите ли, я дал Царю честное слово оставаться при нем до тех пор, пока он жив. Для человека моего положения невозможно не сдержать такого слова. Я также не могу оставить наследника одного. Как могу я это совместить со своей совестью?»

Вы все должны это понять», — сказал врач» [6]. В это время Евгений Сергеевич сам был серьезно болен. Кроме приступов мочекаменной болезни, у него было осложнение (миокардит) после перенесенного тифа. Физические страдания усугублялись душевными. Один из его сыновей, Дмитрий, который вместе со своим братом Юрием с началом Первой мировой войны пошел на фронт, героически погиб в декабре 1914 г. Дети, приехавшие к нему в Тобольск, оставались в полной неизвестности. Но и в этих тяжелых обстоятельствах Боткин находил в себе силы укреплять царственных узников и их слуг [7]. По воспоминаниям учителя царских детей П. Жильяра, «число тех немногих людей, которых оставили при заключенных, быстро уменьшалось. По счастью, при них оставался доктор Боткин, преданность которого была изумительна, и несколько слуг испытанной верности... В эти мучительные дни присутствие доктора Боткина послужило большой поддержкой для узников; он окружил их своей заботой, служил посредником между ними и комиссарами и приложил все усилия, чтобы защитить их от грубости стражи» [4]. Мотивами решения Е.С. Боткина остаться при царской семье были не только врачебный долг и любовь к ее членам, но и готовность к служению, глубокая сердечная вера, о чем свидетельствует его последнее недописанное письмо брату Александру, датированное 9 июля 1918 г., в котором, цитируя Евангелие, Боткин пишет: «Меня поддерживает убеждение, что „претерпевший до конца, тот спасется“...» [13]. При внимательном анализе этого уникального документа, исповеди и одновременно завещания Боткина потомкам, становятся ясными основные этические принципы, которыми он руководствовался всю свою жизнь: 1) сочувствие и готовность к помощи человеку в болезни, даже вне своих формальных служебных обязанностей с полной отдачей своих сил; 2) оказание помощи в любых условиях без оправдания на те или иные обстоятельства; 3) справедливость; 4) уважение к коллегам; 5) бескорыстие и безвозмездное служение; 6) верность врачебному долгу и нравственная религиозная культура врача [14].

В ночь с 16 на 17 июля 1918 г. Е.С. Боткин был расстрелян в подвале дома инженера Н.Н. Ипатьева в Екатеринбурге вместе с царской семьей и еще тремя слугами — И.М. Харитоновым, А.Е. Труппом и А.С. Демидовой, 16 октября 2009 г. реабилитирован Генеральной прокуратурой Российской Федерации [13].

За несколько лет до гибели Е.С. Боткин получил титул потомственного дворянина. Для своего герба он выбрал девиз: «Верую, верностью, трудом».

В этих словах сконцентрировались все жизненные идеалы и устремления доктора Боткина, причисленного в феврале 2016 г. Русской православной церковью к лику святых-страстотерпцев [12]. Жизнь последнего лейб-медика последнего русского Императора — требующий дальнейшего осмысления пример героического служения людям, верности моральным принципам медицинской профессии, в частности, одному из них, известному как принцип доминанты интересов больного, приоритета пациента над личными интересами врача [11]. По словам академика РАН профессора А.Г. Чучалина, «Евгений Сергеевич Боткин не сделал таких открытий, как Склифосовский или Аничков, не создал революционной теории, как Павлов и Сеченов, не проложил новых путей в медицине, как Пирогов или Бурденко. Но этот лейб-медик не просто личный врач императорской семьи, он — величайшее явление в нашей истории. Во-первых, Боткину одинаково дорог был любой человек, попадающий под его опеку — и умирающий солдатик, и цесаревич, и императрица. Это основной принцип российской медицинской школы — служение больному человеку — определяется не регалиями, чинами и статусом пациента, а долгом врача. Во-вторых... он единственный описал, как следует любить больного человека. Эта любовь заключается в открытом к пациенту сердце врача... Любовь к больному проявляется в том, как врач выстраивает диалог с ним... В-третьих, Боткин может служить примером в вопросах врачебной этики... Его глубокая, истинно православная вера и философия и определенные ими взгляды на взаимоотношения с детьми, коллегами и пациентами, на жизнь и смерть, на свое место в этой жизни, а главное — его смерть ставят Боткина на совершенно уникальное место в ряду русских врачей» [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Боткин Е.С. Больные в больнице // Пульмонология. – 2016. – Т. 26. – № 1. – С. 116–120. [Botkin ES. Patients in a hospital. *Russian Pulmonology*. 2016;26(1):116-120. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-116-120.
2. Боткин Е.С. Что значит «баловать больных»? // Пульмонология. – 2016. – Т. 26. – № 6. – С. 775–778. [Botkin ES. What does it mean “to indulge patients?” *Russian Pulmonology*. 2016;26(6):775-778. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869;0189;2016;26;6;775;778.
3. Введение в изучение клинической медицины (речь С.П. Боткина на торжественном акте Императорской Военно-медицинской академии 7 декабря 1886 г.) // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – № 9. –

- С. 4–10. [Vvedenie v izuchenie klinicheskoy meditsiny (rech' S. P. Botkina na torzhestvennom akte Imperatorskoy Voenno-meditsinskoy akademii 7 dekabrya 1886 g.). *Klin Med (Mosk)*. 2012;90(9):4-10. (In Russ.)]
4. Жильяр П. Император Николай II и Его Семья. – Л.: Наука, 1990. [Zhil'yar P. Imperator Nikolay II i Ego Sem'ya. Leningrad: Nauka; 1990. (In Russ.)]
 5. Исторический очерк Общины сестер милосердия св. Георгия в Санкт-Петербурге за двадцатипятилетие (1870–1895). – СПб., 1895. [Istoricheskiy ocherk Obshchiny sester miloserdiya sv. Georgiya v Sankt-Peterburge za dvadtsatipyatiletie (1870-1895). Saint Petersburg; 1895. (In Russ.)]
 6. Как погибла царская семья. Свидетельство очевидца И.П. Мейера. – М.: Товарищество «Возрождение», 1990. [Kak pogibla Tsarskaya sem'ya. Svidetel'stvo ochevidtsa I.P. Meyera. Moscow: Tovarishchestvo "Vozrozhdenie"; 1990. (In Russ.)]
 7. Ковалевская О.Т. С Царем и за Царя. Мученический венец царских слуг. – М.: Русский Хронограф, 2008. [Kovalevskaya OT. S Tsarem i za Tsarya. Muchenicheskii venets tsarskikh slug. Moscow: Russkiy Khronograf; 2008. (In Russ.)]
 8. Лазебник Л.Б., Востриков Г.П., Дроздов В.Н. Доктор Сергей Петрович Боткин. – М.: Анахарсис, 2003. [Lazebnik LB, Vostrikov GP, Drozdov VN. Doktor Sergey Petrovich Botkin. Moscow: Anakharsis; 2003. (In Russ.)]
 9. Соколов А.Р., Девятков С.В., Жильев В.И., и др. Медицина и императорская власть в России. Здоровье императорской семьи и медицинское обеспечение первых лиц России в XIX – начале XX в. / Под ред. Г.Г. Онищенко. – М.: Медиа Пресс, 2008. [Sokolov AR, Devyatov SV, Zhilyaev VI, et al. Ed by G.G. Onishchenko. Meditsina i Imperatorskaya vlast' v Rossii. Zdorov'e Imperatorskoy sem'i i meditsinskoe obespechenie pervykh lits Rossii v XIX – nachale XX v. Moscow: Media Press; 2008. (In Russ.)]
 10. Сергей Петрович Боткин. 170 лет со дня рождения / Под ред. А.А. Новика. – СПб.: ВМА, 2002. [Sergey Petrovich Botkin. 170 let so dnya rozhdeniya. Ed by A.A. Novik. Saint Petersburg: VMA; 2002. (In Russ.)]
 11. Силуянова И.В. Биомедицинская этика: учебник и практикум для академического бакалавриата. – М.: Юрайт, 2016. [Siluyanov IV. Biomeditsinskaya etika: uchebnik i praktikum dlya akademicheskogo bakalavriata. Moscow: Yurayt; 2016. (In Russ.)]
 12. Чучалин А.Г., Филимонов С. Страстотерпец врач Евгений. Доктор Е.С. Боткин. – М.: Вече, 2018. [Chuchalin AG, Filimonov S. Strastoterpets vrach Evgeniy. Doktor E.S. Botkin. Moscow: Veche; 2018. (In Russ.)]
 13. Боткина Т.Е. Царский лейб-медик. Жизнь и подвиг Евгения Боткина / Под ред. К.К. Мельник-Боткина, Е.К. Мельник. – СПб.: Царское дело, 2010. [Botkina TE. Tsarskiy leyb-medik. Zhizn' i podvig Evgeniya Botkina. Ed by K.K. Mel'nik-Botkina, E.K Mel'nik. Saint Petersburg: Tsarskoe delo; 2010. (In Russ.)]
 14. Чучалин А.Г., Силуянова И.В. Врачебная этика в истории медицины. Феномен «святых врачей»: исторический образ Е.С. Боткина // История медицины. – 2017. – Т. 4. – № 3. – С. 317–322. [Chuchalin AG, Siluyanov IV. Medical ethics in the history of medicine. The phenomenon of "holy doctors": the historical portrayal of Ye.S. Botkin. *History of Medicine*. 2017;4(3):317-322. (In Russ.)]. doi: 10.17720/2409-5583.t4.3.2017.07g.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Юрьевич Овсянников — д-р мед. наук, заведующий кафедрой, кафедра педиатрии. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва. E-mail: mdovskyannikov@yahoo.com.

Ирина Васильевна Силуянова — д-р философ. наук, профессор, заведующая кафедрой, кафедра биоэтики. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва. E-mail: siluan@mail.ru.

◆ Information about the authors

Dmitriy Yu. Ovsyannikov — MD, PhD, Dr Med Sc, Head Chair, Department of Pediatrics. Peoples' Friendship University of Russia of the Ministry of Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: mdovskyannikov@yahoo.com.

Irina V. Siluyanov — Doctor of Philosophy, Professor, Head Chair, Department of Bioethics. Russian National Research Medical University N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: siluan@mail.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

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

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

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

пить 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 «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), 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](http://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 работа 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 не в алфавитном порядке, а в порядке цитирования.

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

• В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

• Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки

в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

• Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

– англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

– русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner og jusstudenter. Tidsskr Nor Lægeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ

всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилистического оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovno mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie 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. (полностью), 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. Тел.: (812) 648-83-60. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: [http:// journals.eco-vector.com/index.php/pediatr](http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr), <http://pediatr.gpma.ru>.