

Рецензируемый

научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

Key title: *Pediatr (Saint Petersburg)*

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

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ООО «Издательство Н-Л»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-53483 от 29 марта 2013 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>

<https://gpma.ru/science/pediatr/>

<http://elibrary.ru>

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

Печатная версия по каталогу агентства «Роспечать» 70 479

Издатель, учредитель:

ООО «Издательство Н-Л»

Щепин Е. В. (генеральный директор)

Репьева Н. Н. (выпускающий редактор)

Дич Т. А. (корректор)

Еленин В. А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел/факс: (812) 784-97-51; e-mail: nl@n-l.ru

Статьи просьба направлять по адресу:

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

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia.

Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 21,25.

Тираж 1000 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 368.

Подписано в печать 20.12.2016.

На обложке — фрагмент скульптуры

«Доктор и больной», автор — академик

И. Я. Гинцбург (1859–1939), добрый друг

Юлии Ароновны Менделевой (ректора

ЛПМИ с 01.04.1925 по 1949 гг.) и ее семьи.

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

Редакционная коллегия:

И. о. главного редактора —

д. м. н., профессор Д. О. Иванов

Зам. гл. редактора —

д. м. н., профессор Р. А. Насыров

Зам. гл. редактора —

д. м. н., профессор Ю. С. Александрович

Ведущий редактор —

д. м. н., профессор А. Г. Васильев

Технический редактор —

М. А. Пахомова

Академик РАН

д. м. н., профессор А. А. Баранов

Академик РАН, д. м. н., профессор

Л. С. Намазова-Баранова

д. м. н., профессор Л. В. Эрман

д. м. н., профессор В. Г. Часнык

д. м. н., профессор Г. А. Новик

д. м. н., профессор Е. М. Булатова

д. м. н., профессор А. В. Губин (г. Курган)

д. м. н., профессор Л. А. Желенина

д. м. н., профессор Н. Д. Савенкова

д. м. н., профессор Д. С. Коростовцев

д. м. н., профессор Е. А. Корниенко

член-корреспондент РАН

д. м. н., профессор

Е. Н. Имянитов

д. м. н., профессор В. Н. Тимченко

д. м. н., профессор В. И. Орел

д. м. н., профессор И. Б. Осипов

д. м. н., профессор И. А. Комиссаров

д. м. н., профессор В. Г. Баиров

Редакционный совет:

к. м. н., доцент Н. С. Абдукаева

д. психол. н., профессор В. А. Аверин

д. м. н., профессор В. В. Бржеский

д. м. н., профессор Э. И. Валькович

д. м. н., профессор С. Н. Гайдуков

д. м. н., профессор В. И. Гордеев

д. м. н., профессор И. А. Горланов

к. м. н., доцент С. В. Гречаный

профессор Алексей Гром (А. Grom), США

д. м. н., профессор В. И. Гузева

д. м. н., профессор Ю. А. Гуркин

д. м. н., профессор Л. А. Данилова

профессор Питер Зауер (Piter J. J. Sauer),

Нидерланды

д. м. н., профессор Н. Р. Карелина

к. м. н., доцент А. Г. Климов

д. м. н., профессор А. М. Королюк

Академик РАН,

д. м. н., профессор Ю. В. Лобзин

д. м. н., профессор М. Э. Лозовская

д. м. н., профессор С. А. Лытаев

д. м. н., профессор В. Г. Мазур

д. м. н., профессор Г. Л. Микиртичан

д. м. н., профессор И. Б. Михайлов

д. м. н., профессор Ю. В. Наточин

профессор Сергей Нехай (S. Nekhai), США

д. м. н., профессор А. Б. Пальчик

д. м. н., профессор Е. В. Синельникова

д. м. н., профессор Г. А. Суслова

д. м. н., профессор Л. В. Тыртова

д. м. н., профессор Э. А. Цветков

д. м. н., профессор В. К. Юрьев

профессор Ф. Бистони (Италия)

профессор Н. Татевиан (США)

Editorial Board:

Acting Head Editor

Professor D. O. Ivanov, MD, PhD

Deputy Head Editor

Professor R. A. Nasyrov, MD, PhD

Deputy Head Editor

Professor Yu. S. Alexandrovich, MD, PhD

Leading Editor

Professor A. G. Vasiliev, MD, PhD

Technical Editor

M. A. Pakhomova

Member of Russian Academy of Sciences

Professor A. A. Baranov, MD, PhD

Member of Russian Academy of Sciences

Professor L. S. Namazova-Baranova, MD, PhD

Professor L. V. Erman, MD, PhD

Professor V. G. Chasnyk, MD, PhD

Professor G. A. Novik, MD, PhD

Professor E. M. Bulatova, MD, PhD

Professor A. V. Gubin, MD, PhD (Kurgan)

Professor L. A. Zhelenina, MD, PhD

Professor N. D. Savenkova, MD, PhD

Professor D. S. Korostovtsev, MD, PhD

Professor E. A. Kornienko, MD, PhD

Member by Correspondence of

Russian Academy of Sciences

Professor E. N. Imyanitov, MD, PhD

Professor V. N. Timchenko, MD, PhD

Professor V. I. Oryol, MD, PhD

Professor I. B. Osipov, MD, PhD

Professor I. A. Komissarov, MD, PhD

Professor V. G. Bairov, MD, PhD

Editorial Council:

Assoc. professor N. S. Abdukaeva, PhD

Professor V. A. Averin, PhD

Professor V. V. Brzhesky, MD, PhD

Professor E. I. Val'kovich, MD, PhD

Professor S. N. Gaydukov, MD, PhD

Professor V. I. Gordeev, MD, PhD

Professor I. A. Gorlanov, MD, PhD

Assoc. professor S. V. Grechany, MD, PhD

Professor A. Grom, MD, PhD (USA)

Professor V. I. Guzeva, MD, PhD

Professor Yu. A. Gurkin, MD, PhD

Professor L. A. Danilova, MD, PhD

Professor P. Sauer, MD, PhD

(Netherlands)

Professor N. R. Karelina, MD, PhD

Assoc. professor A. G. Klimov, MD, PhD

Professor A. M. Korolyuk, MD, PhD

Member of Russian Academy of Sciences

Professor Yu. V. Lobzin, MD, PhD

Professor M. E. Lozovskaya, MD, PhD

Professor S. A. Lytaev, MD, PhD

Professor V. G. Mazur, MD, PhD

Professor G. L. Mikirtichan, MD, PhD

Professor I. B. Mikhailov, MD, PhD

Professor Yu. V. Natochin, MD, PhD

Professor S. Nekhai, MD, PhD (USA)

Professor A. B. Pal'chik, MD, PhD

Professor E. V. Sinel'nikova, MD, PhD

Professor G. A. Suslova, MD, PhD

Professor L. V. Tyrtova, MD, PhD

Professor E. A. Tsvetkov, MD, PhD

Professor V. K. Yuriev, MD, PhD

Professor F. Bistoni, MD, PhD (Italy)

Professor N. Tatevian, MD, PhD (USA)

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Л.Н. Аббакумова, В.Г. Арсентьев, Т.И. Кадурина,
А.В. Копцева, Е.Е. Краснова, А.М. Мамбетова,
З.В. Нестеренко, М.Л. Чухловина*

Полиорганные нарушения при дисплазиях
соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики.
Тактика ведения. Проект российских рекомендаций5

◆ EDITORIAL

*L.N. Abbakumova, V.G. Arsentev, T.I. Kadurina,
A.V. Kopceva, E.E. Krasnova, A.M. Mambetova,
Z.V. Nesterenko, M.L. Chuhlovina*

Multiorgan violations in connective tissue dysplasia in
children. Diagnostic and management standards.
Russian draft recommendations5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*И.И. Акиншин, Е.В. Синельникова,
А.А. Мохаммад, А.Ю. Ротарь, Э.Н. Столова,
И.В. Солодкова, В.Г. Часнык*

Сравнительный анализ информативности
ультразвукового и рентгенологического методов
исследования в диагностике патологии легких у детей
раннего возраста37

*Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова, М.А. Тилуш,
Н.Ю. Наточина, И.В. Дюг*

Особенности течения аутосомно-рецессивного
поликистоза почек у детей45

*Е.В. Вютрих, М.В. Антипова, Н.В. Бодарева,
А.О. Гергель*

Особенности гастроудоденальной патологии у лиц
призывного возраста с недостаточностью питания50

С.Н. Гайдуков, К.Г. Томаева, Е.Н. Комиссарова

Невынашивание беременности у женщин разных типов
телосложения57

*О.П. Гурина, Е.А. Дементьева, А.Е. Блинов,
О.Н. Варламова, В.И. Тимохина*

IgE-гиперчувствительность к аллергенам грибов
Rhizopus Nigricans и *Cladosporium Herbarum* у детей
с респираторными аллергиями61

*И.А. Деев, К.В. Куликова, О.С. Кобякова,
Е.С. Куликов, А.В. Холопов, И.А. Степанов,
И.Н. Антонова, Е.Г. Быбченко, К.Е. Гольцман,
Е.Н. Доровская, Е.Н. Кожеевникова,
Л.В. Ледяйкина, Н.А. Макарова, М.А. Пермякова,
Н.Г. Попова, А.А. Страдина, Л.А. Федорова,
А.А. Фоменко, Е.С. Харитонов, Е.Б. Ходосевич,
И.Н. Чугайнова*

Клиническая характеристика новорожденных
с различной массой тела при рождении (результаты
многоцентрового когортного исследования)67

◆ ORIGINAL PAPERS

*I.I. Akinshin, E.V. Sinelnikova, A.A. Mokhammad,
A.Yu. Rotar, E.N. Stolova, I.V. Solodkova,
V.G. Chasnyk*

Comparative analysis of effectiveness
of lung sonography and chest radiography
for diagnosis of lung diseases
in infants37

*E.F. Andreeva, N.D. Savenkova, M.A. Tilush,
N.Y. Natochina, I.V. Diyg*

Autosomal-recessive polycystic kidney disease
in children45

*E.V. Vyutrikh, M.V. Antipova, N.V. Bodareva,
A.O. Gergel*

Features gastroduodenal pathology in military age
patients with malnutrition50

S.N. Gaydukov, K.G. Tomaeva, E.N. Komissarova

Noncarrying of pregnancy in women of different
body types57

*O.P. Gurina, E.A. Dementeva, A.E. Blinov,
O.N. Varlamova, V.I. Timokhina*

IgE-hypersensitivity to allergens of the fungi
Rhizopus Nigricans and *Cladosporium Herbarum*
in children with respiratory allergies61

*I.A. Deev, K.V. Kulikova, O.S. Kobyakova,
E.S. Kulikov, A.V. Holopov, I.A. Stepanov,
I.N. Antonova, E.G. Bybchenko, K.E. Holtzman,
E.N. Dorovskaya, E.N. Kozhevnikova,
L.V. Ledyaykina, N.A. Makarova, M.A. Permjakova,
N.G. Popova, A.A. Stradina, L.A. Fedorova,
A.A. Fomenko, E.S. Kharitonova,
E.B. Khodosevich, I.N. Chugainova*

Clinical characteristics of newborn
with different birth weight (results of
a multicenter cohort study)67

<i>Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, В.В. Деревцов</i> Вегетативная дисфункция и адаптационно-резервные возможности у детей, рожденных с внутриутробной задержкой роста, в первом полугодии жизни.....	<i>D.O. Ivanov, L.V. Kozlova, V.V. Derevtsov</i> Vegetative disfunction and adaptive reserve potential in children born with fetus growth delay in the first 6 months of life	77	77
<i>Н.С. Канавец, Л.И. Левина, В.С. Василенко, Е.Б. Карповская, Т.Г. Рыбка, С.Н. Иванов</i> Структурно-функциональное состояние артерий у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом.....	<i>N.S. Kanavets, L.I. Levina, V.S. Vasilenko, E.B. Karpovskaya, T.G. Ribka, S.N. Ivanov</i> Structural and functional state of arteries in women with metabolic syndrome associated with autoimmune thyroiditis	90	90
<i>Е.Б. Лунева, Э.Г. Малев, А.Л. Коршунова, С.В. Реева, Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский</i> Проявления кардиомиопатии у пациентов с синдромом Марфана и марфаноидной внешностью	<i>E.B. Luneva, E.G. Malev, A.L. Korshunova, S.V. Reeva, E.V. Timofeev, E.V. Zemtsovsky</i> Manifestation of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and marfanoid habitus	96	96
<i>А.В. Минин, А.Б. Пальчик, С.Д. Плотникова</i> Факторы, влияющие на развитие и течение ишемических инсультов у детей.....	<i>A.V. Minin, A.B. Pal'chik, S.D. Plotnikova</i> Factors affect on development and clinical course of ischemic stroke in children	102	102
<i>И.М. Островский, Е.В. Прохоров, М.Ю. Наризный</i> Медицинская неграмотность родителей и ее влияние на здоровье детей	<i>I.M. Ostrovskiy, E.V. Prokhorov, M.Y. Narizhnyy</i> Medical illiteracy of parents and its impact on children's health.....	109	109
<i>С.В. Попов, И.Н. Орлов, В.М. Обидняк, С.М. Малевич, М.В. Борычев, С.М. Басок, Н.К. Гаджиев, Н.С. Тагиров, А.В. Писарев, В.А. Малхасян, Д.А. Мазуренко</i> Роль местной анестезии для снижения болевого синдрома после перкутанной нефролитотрипсии	<i>S.V. Popov, I.N. Orlov, V.M. Obidnyak, S.M. Malevich, M.V. Borychev, S.M. Basok, N.K. Gadzhiev, N.S. Tagirov, A.V. Pisarev, V.A. Malkhasyan, D.A. Mazurenko</i> The role of local anesthesia to reduce pain after PCNL	113	113
<i>Н.Ф. Прийма, В.В. Попов, Д.О. Иванов</i> Эхокардиографическое исследование в дифференциальной диагностике открытого артериального протока у детей	<i>N.F. Priyma, V.V. Popov, D.O. Ivanov</i> Echocardiography in the differential diagnosis of patent ductus arteriosus in children	119	119
<i>К.И. Пшеничная, Т.Н. Касаткина</i> Эффективность лечения ранней стадии железодефицитных состояний у детей	<i>K.I. Pshenichnaya, T.N. Kasatkina</i> The efficacy of treatment of early stage of iron-deficiency states in children	128	128

◆ ОБЗОРЫ

<i>Т.В. Брус, Н.В. Хайцев, А.А. Кравцова</i> Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинат-содержащими препаратами.....	132
<i>Е.Н. Суспицын, В.И. Тюрин, Е.Н. Имянитов, А.П. Соколенко</i> Полноэкзомное секвенирование: принципы и диагностические возможности	142

◆ REVIEWS

<i>T.V. Brus, N.V. Khaitsev, A.A. Kravtsova</i> Liver dysfunction in pathogenesis of burn disease and its correction with succinate-containing drugs	132
<i>E.N. Suspitsin, V.I. Tyurin, E.N. Imyanitov, A.P. Sokolenko</i> Whole exome sequencing: principles and diagnostic capabilities	142

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Т.В. Мелашенко, В.В. Гузева, Д.А. Малеков
Клинический случай развития симптоматической
эпилепсии у новорожденного ребенка с неонатальной
гипогликемической энцефалопатией 147

*Н.Н. Садовникова, В.А. Шерешевский,
Н.В. Присич, В.В. Бржеский, Д.Ю. Ли*
Колобомазные кисты зрительного нерва..... 153

◆ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*В.И. Орел, А.С. Рукавишников, В.Т. Данилов,
Г.А. Нерода, А.Л. Рубежов, П.С. Алексеев,
В.В. Орел, Н.А. Гурьева, Л.Л. Шарафутдинова*
Динамика показателей временной
нетрудоспособности в связи с уходом
за больным членом семьи (ребенком)..... 159

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 165

◆ CLINICAL CASE

T.V. Melashenko, V.V. Guseva, D.A. Malekov
The clinical case of symptomatic epilepsy
in newborn with neonatal hypoglycemic
encephalopathy 147

*N.N. Sadovnikova, V.A. Shereshevsky, N.V. Prisich,
V.V. Brzesky, D.Yu. Li*
Colobomatous cysts of optic nerve 153

◆ ORGANIZATION OF HEALTH CARE

*V.I. Orel, A.S. Rukavishnikov, V.T. Danilov,
G.A. Neroda, A.L. Rubezhov, P.S. Alekseev,
V.V. Orel, N.A. Gureva, L.L. Sharafutdinova*
Dynamics of indicators of temporary
disability in connection with the care of a sick family
member (child)..... 159

◆ INFORMATION

Rules for authors 165



ПОЛИОРГАННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДИСПЛАЗИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ. ПРОЕКТ РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

© Л.Н. Аббакумова¹, В.Г. Арсентьев², Т.И. Кадурина³, А.В. Копцева⁴, Е.Е. Краснова⁵, А.М. Мамбетова⁶, З.В. Нестеренко¹, М.Л. Чухловина¹

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;

³ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь;

⁵ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново;

⁶ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова», Нальчик

Поступила в редакцию: 05.09.2016

Принята к печати: 23.11.2016

В октябре 2014 года в Москве на XIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» была принята первая часть Российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения». Дисплазии соединительной ткани мультифакторной природы имеют высокую распространенность в популяции. Представлен проект второй части рекомендаций, посвященных полиорганным нарушениям при дисплазиях соединительной ткани. Несмотря на высокий уровень современных молекулярных технологий, уточнение их нозологической формы остается отдаленной перспективой. Выяснение частоты встречаемости дисплазий соединительной ткани затруднено отсутствием единой терминологии, унифицированных критериев диагностики, а также практической недоступностью современных молекулярно-генетических методов для выявления данной патологии. В рамках первой части рекомендаций не могли найти себе место все аспекты этой сложной проблемы, носящей междисциплинарный характер. В дальнейшем была запланирована разработка рекомендаций для врачей различных специальностей. При написании второй части учтен опыт специалистов и научных коллективов из Санкт-Петербурга, Москвы, Твери, Омска, Новосибирска, Иваново, Челябинска, Ижевска, Оренбурга, Смоленска, Петрозаводска, Нальчика, Барнаула, Саратова, Ростова-на-Дону, Воронежа, Ставрополя, Ярославля. Ядро группы работает в активном сотрудничестве с 2008 года. В проекте второй части рекомендаций охарактеризованы особенности мультифакторных дисплазий соединительной ткани у детей раннего возраста, полиорганные нарушения при них со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, гемостаза, нервной, опорно-двигательной систем, ЛОР-органов и зубочелюстного аппарата. Изложены особенности течения и тактики ведения различных заболеваний на фоне сопутствующей дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: диагностические критерии; дисплазия соединительной ткани; наследственные нарушения соединительной ткани; полиорганные нарушения.

MULTIORGAN VIOLATIONS IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN. DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT STANDARDS. RUSSIAN DRAFT RECOMMENDATIONS

© L.N. Abbakumova¹, V.G. Arsentev², T.I. Kadurina³, A.V. Kopceva⁴, E.E. Krasnova⁵, A.M. Mambetova⁶, Z.V. Nesterenko¹, M.L. Chuhlovina¹

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

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁴Tver State Medical University, Russia;

⁵Ivanovo State Medical Academy, Russia;

⁶Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*. 2016;7(4):5-36

Received: 05.09.2016

Accepted: 23.11.2016

In October 2014 in Moscow at the XIII Russian Congress "Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery" was adopted the first part of the Russian recommendations "Congenital and multifactorial hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Tactics of treatment". Multifactorial connective tissue dysplasia have a high prevalence in the population. We present the second part of the draft Guidelines dealing with multiple organ disorders in the connective tissue dysplasia. Despite the high level of modern molecular techniques, clarification of their nosology remains a distant prospect. Figuring out the incidence of connective tissue dysplasia hindered by the lack of common terminology, standardized diagnostic criteria, as well as the practical inaccessibility of modern molecular genetic techniques to identify the disease. In the first part of the Guidelines we could not find a place for all aspects of this complex issue, which bears an interdisciplinary approach. Later it was planned to develop recommendations for doctors of various specialties. During writing the second part it was taken into account the specialists and research teams from St Petersburg, Moscow, Tver, Omsk, Novosibirsk, Ivanovo, Chelyabinsk, Izhevsk, Orenburg, Smolensk, Petrozavodsk, Nalchik, Barnaul, Saratov, Rostov-on-Don, Voronezh, Stavropol, Yaroslavl. The core of the group works in active collaboration since 2008. The draft of the second part of the recommendation characterized especially multifactorial connective tissue dysplasia in infants, multiple organ disorders of the cardiovascular, respiratory, urinary system, gastrointestinal tract, hemostasis, nervous, musculoskeletal, upper respiratory tract and maxillofacial apparatus. It sets out the course and tactics of various diseases with concurrent connective tissue dysplasia.

Keywords: connective tissue dysplasia; diagnostic criteria; heritable connective tissue disorders; multiple organ disorders.

1. ВВЕДЕНИЕ

Первая часть российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения» опубликована в журнале «Педиатр» № 2 за 2016 год. Вторая часть рекомендаций посвящена полиорганным нарушениям, особенностям течения, диагностики и лечения основных соматических расстройств на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Мы старались не дублировать информацию первой части, посвященной в основном различным этапам диагностики наследственных и мультифакторных нарушений соединительной ткани (СТ). Основу каждого раздела составляют данные детских специалистов соответствующего профиля. Важно помнить, что, несмотря на полиорганность нарушений, ведущим специалистом в координации тактики ведения таких пациентов должен оставаться педиатр, постоянно наблюдающий ребенка [25, 63].

2. ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ДИСПЛАЗИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Предположить наличие у ребенка раннего возраста ДСТ следует при выявлении следующих факторов, определяющих здоровье:

Анамнез: семейная сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ [1, 7, 27, 28, 32, 33, 47, 48, 57, 59], соматические заболевания матери, стресс на протяжении всей беременности, гестоз второй половины, медикаментозное сопровождение, вредные привычки родителей [14, 29, 38, 39, 43].

Особенности периода новорожденности и грудного возраста детей с ДСТ

Факторы риска: задержка внутриутробного развития, преждевременные роды, реанимационные мероприятия в периоде новорожденности и их длительность, искусственное или естественное вскармливание менее 6 месяцев.

Признаки: длина тела при рождении более 53 см; родовые травмы; средний, высокий уровень стигматизации; конъюгационная желтуха; нарушение роста и позднее прорезывание зубов, раннее закрытие большого родничка, позднее появление навыка хождения, высокая частота на первом году кишечных инфекций, экссудативно-катарального диатеза [38, 39].

Наиболее частые проявления ДСТ у детей раннего возраста

Новорожденные: высокий и средний уровень фенотипической стигматизации; физическое развитие: масса при рождении менее 2500 г, длина выше 53 см; состояния и заболевания периода новорожденности: натальные родовые травмы, особенно

мягкотканного характера; патологическая желтуха; явления холестаза; перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) с проявлениями гипервозбудимости и вегето-висцеральных дисфункций, срыгиваний.

Дети грудного возраста. Характерно: мезосоматический соматотип, физическое развитие выше среднего, дисгармоничное с дефицитом массы, смещение индекса Вервека в сторону умеренной долихоморфии. На формирование марфаноподобного фенотипа указывают: высокое и очень высокое физическое развитие, макросоматический соматотип, резкая дисгармоничность развития, выраженный долихоморфный тип телосложения.

Рекомендации по ведению. Строго соблюдать сроки и перечень специалистов, предусмотренные стандартами (невролог, ЛОР, окулист, ортопед, хирург, кардиолог, стоматолог). При необходимости рекомендовать детям повторные осмотры у данных специалистов, дополнительное обследование у пульмонолога, аллерголога, гастроэнтеролога, уролога, кардиолога, психолога и др. Поводом для обследования у генетика с целью исключения наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) служат семейный характер заболевания, выраженные клиничко-метаболические отклонения. Такие дети требуют диспансерного наблюдения специалистов узкого профиля.

По показаниям проводятся инструментальные обследования (ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, малого таза и тазобедренных суставов, нейросонография (НСГ), рентгенологическое исследование грудной клетки и позвоночника).

В случае выявления выраженных клинических признаков ДСТ рекомендуется лабораторная диагностика, включающая анализ маркеров распада (оксипролин) и синтеза (остеокальцин) коллагена, распада протеогликанов (гликозаминогликаны), антитела к коллагену, определение уровня общего белка, кальция, магния, фосфора. Если клиничко-метаболических изменений не выявлено, ребенок возвращается в I группу диспансерного наблюдения и подлежит обычному мониторингу.

Мероприятия должны проводиться с учетом всех критериев, характеризующих здоровье (физическое, нервно-психическое развитие, функциональное состояние, резистентность к инфекциям и хронические заболевания). При этом приоритет следует отдавать неинвазивным и немедикаментозным методам лечения. Показаны регулярные (3–4 раза в неделю) занятия ЛФК и курсы массажа (15–20 сеансов не менее трех раз в год), закаливающие процедуры.

При выявлении функциональных и метаболических изменений необходимо выполнение рекомендаций специалистов и медикаментозная коррекция. Назначаются витамин D, препараты магния (магнеВ6¹), проводится коррекция биоэнергетического состояния организма (элькар, кудесан¹), витаминотерапия курсами не реже двух раз в год. Курсы восстановительной терапии должны включать занятия с психологом и санаторно-курортное лечение.

3. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

3.1. Диагностические критерии вовлечения сердечно-сосудистой системы по данным дополнительных методов исследования

Под термином «дисплазия соединительной ткани сердца» (ДСТС) подразумевается аномалия тканевой структуры, в основе которой лежит генетически детерминированный дефект синтеза коллагена. ДСТС была выделена в самостоятельную нозологическую форму на симпозиуме в Омске (1990), посвященном проблеме ДСТ. Проблема ДСТС привлекает к себе внимание в связи с большим риском развития осложнений: нарушений ритма и проводимости, инфекционного эндокардита, тромбоэмболий сосудов и внезапной сердечной смерти. Высокая частота ДСТС при различных заболеваниях свидетельствует о системности поражения, что связано с «вездесущностью» СТ, составляющей строю всех органов и тканей.

ДСТС — сочетание конституциональных, топографических, анатомических и функциональных особенностей сердца у человека с ДСТ. В западной литературе используется термин «миксоидная болезнь сердца». Частота диспластического сердца составляет 86 % среди детей с ДСТ. По современным представлениям, к синдрому ДСТС относят пролапсы клапанов сердца, аневризмы межпредсердной перегородки и синусов Вальсальвы, эктопически крепящиеся хорды (ЭКХ) митрального клапана и многие другие. В основе патологии лежит неполноценность внеклеточного матрикса, его коллагеновых структур. Диспластическое сердце формируют:

- 1) конституциональные особенности — «капельное», «висячее» сердце, поворот его вокруг сагиттальной и продольной оси;
- 2) костно-verteбральные дисплазии и деформации со сдавливанием, ротацией, смещением сердца и крупных сосудов. Деформации грудной клетки и позвоночника приводят к развитию торако-

¹ Здесь и ниже препараты, разрешенные детям: ¹ — с 1 года, ² — с 2 лет, ³ — с 5 лет, ⁴ — с 12 лет, ⁵ — с 15 лет, ⁶ — официальные данные о применении в детском возрасте отсутствуют, но имеется опыт применения. В случае отсутствия индекса препарат не имеет ограничений.

диафрагмального синдрома, ограничивающего работу всех органов грудной клетки;

3) особенности строения сердца и сосудов.

По данным ЭКГ для детей с ДСТ характерно вертикальное/полувертикальное положение электрической оси сердца, смещение ее вправо, феномен укороченного PQ [7]. В таблице 1 представлены результаты популяционного обследования 1061 ребенка 1–15 лет, у 98 % из них выявлены диспластические проявления в сердце.

Диагностическими критериями вовлечения сердечно-сосудистой системы (ССС) в ДСТ являются множественные ЭхоКГ-признаки: пролапсы нескольких клапанов сердца, пролапс митрального клапана (ПМК) 2–3-й стадии; эктопически расположенные трабекулы; длительно сохраняющееся открытое овальное окно и др.

Классификация и основные клинические проявления дисплазии соединительной ткани сердца

Классификация дисплазии соединительной ткани сердца

I. По локализации: 1. Предсердия и межпредсердная перегородка. 2. Трехстворчатый клапан. 3. Легочная артерия. 4. Аорта. 5. Левый желудочек. 6. Митральный клапан.

II. По этиологии: 1. Дисплазия соединительнотканых структур организма. 2. Неблагоприятные антенатальные факторы в период 9–15-й недели внутриутробного развития. 3. Постнатальный онтогенез сердца.

III. Осложнения: 1. Кальцификация, фиброзирование створок клапанов. 2. Нарушение гемодинамики. 3. Инфекционный эндокардит. 4. Легочная гипертензия. 5. Нарушения ритма сердца и проводимости [17].

Основные клинические проявления ДСТС — от минимальных до значительных. Боли в грудной клетке (10–40 %) появляются из-за чрезмерного натяжения хорд и перерастяжения папиллярных мышц. Характерными клиническими признаками являются: сердцебиение, повышенная утомляемость, одышка при эмоциональной и физической нагрузке. Нейровегетативные расстройства проявляются паническими атаками, нервозностью, обморочными состояниями (у 3–5 % детей), пресинкопе. Развиваются нарушения сердечного ритма и проводимости — суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия, синдром удлиненного QT [19].

Результаты ЭхоКГ достаточно демонстративны. Так, у детей с ДСТ выше частота ЭКХ в полости ЛЖ (58,7 и 21,1 % в группе сравнения), клинически малозначимого ПМК без признаков миксоматозной дегенерации створок и без значимой недостаточности

(так называемого физиологического пролапса) (46,8 и 23,7 %), ПМК (9,2 и 0 %), прогиба и регургитации на створках ТК (22,0 и 10,5 %), прогиба, регургитации, деформации створок клапана ЛА (9,2 и 0 %), расширения синусов Вальсальвы (11,0 и 0 %). Отмечается известный параллелизм между степенью выраженности внешних проявлений ДСТ и числом выявляемых на ЭхоКГ нарушений [7].

Сосудистые изменения при ДСТ включают патологическую извитость артерий различных регионов, сужение чревного ствола, расширение вен нижних, реже верхних конечностей и туловища, малого таза.

Одним из распространенных синдромов при ДСТ является вегетативная дисфункция (ВД). По данным кардиоинтервалографии (КИГ) частота нормального вегетативного тонуса в группах не различается. Частота исходной симпатикотонии ниже у детей с ДСТ (30,7 и 70,8 % соответственно), частота ваготонии выше (34,6 и 0 %) [7].

Установлен вклад ДСТС в клиническую картину ВПС, характер их течения и наличие осложнений — инфекционного эндокардита и легочной гипертензии. Высокая сочетаемость ВПС и ДСТС у детей может быть следствием действия общего тератогенного фактора, который обусловил как дефект закладки органа, так и последующую аномальную его дифференцировку, нарушения дальнейшего роста и развития структур сердца в онтогенезе из-за ВПС: тканевой гипоксии, недостаточности кровообращения, мозговых нарушений. При септальных дефектах часто встречается асимметрия створок аортального клапана, которая чаще наблюдается при перимембранных дефектах. Обычно доминирует некоронарная створка или правое коронарное полулуние. Преобладание полулуния при подаортальном дефекте способствует пролабированию его со сбросом крови в область дефекта, а при длительном течении порока — развитию аортальной недостаточности.

При ДМПП основным проявлением соединительнотканых клапанных структур сердца является пролапс атриовентрикулярных клапанов (АВК). В основе пролабирования створок АВК у детей с ДМПП лежит преимущественно клапанная неполноценность и клапанно-желудочковая диспропорция

У детей с ДМПП в сочетании с ПМК имеется более высокое давление в легочной артерии (ЛА), особенно при наличии даже легкой митральной регургитации. У большинства детей с ДМПП выявлена дилатация ствола ЛА. Данный факт косвенно свидетельствует о том, что основное значение в возникновении дилатации ствола ЛА имеет неполноценность соединительнотканых элементов в стенке сосуда, а не гемодинамический фактор.

Таблица 1

Распространенность дисплазии соединительной ткани сердца у детей 1–15 лет (%)

Вариант микроаномалии	Мальчики (n = 536)	Девочки (n = 525)	Всего (n = 1061)
Предсердия и межпредсердная перегородка			
Пролабирующий клапан нижней полой вены	0,9	1,1	1,0
Увеличенная евстахиева заслонка более 1 см	28,0	23,8	25,9
Открытое овальное окно	3,0	5,7	4,3
Небольшая аневризма межпредсердной перегородки	0,6	1,3	0,9
Аномальные трабекулы в правом предсердии	1,9	1,3	1,6
Пролабирующие гребенчатые мышцы в правом предсердии	12,1	7,3 *	9,7
Трикуспидальный клапан			
Смещение септальной створки в полость правого желудочка < 1 см	32,7	30,5	31,6
Дилатация атриовентрикулярного отверстия справа	9,0	6,5	7,7
Пролабирование ТК	5,2	3,8	4,5
Легочная артерия			
Дилатация ствола легочной артерии	27,4	23,1	25,1
Аорта			
Погранично узкий корень аорты	10,3	9,9	10,1
Погранично широкий корень аорты	8,6	9,3	9,0
Дилатация синусов Вальсальвы	31,9	23,1*	27,5
Двустворчатый аортальный клапан	0,4	0,6	0,5
Асимметрия створок аортального клапана	4,4	3,8	8,2
Пролабирование аортального клапана	7,3	5,9	6,6
Деформация выносящего тракта желудочка систолическим валиком в верхней трети межжелудочковой перегородки	2,1	1,3	1,7
Левый желудочек			
Поперечно расположенные трабекулы в полости	4,7	4,6	4,6
Продольно расположенные трабекулы в полости	9,5	5,5 *	7,5
Диагонально расположенные трабекулы в полости	22,2	22,1	22,1
Митральный клапан			
Пролабирование митрального клапана	17,0	28,2 *	22,5
Эктопическое крепление хорд передней створки	9,5	8,4	9,0
Эктопическое крепление хорд задней створки	1,1	0,4	0,8
Нарушение распределения хорд передней створки	23,1	36,2 *	29,6
Нарушение распределения хорд задней створки	6,5	3,6 *	5,1
Дополнительные группы папиллярных мышц	2,1	2,1	2,1

* значимость различий показателей между группами мальчиков и девочек

При коарктации аорты с высокой частотой отмечены диспластические изменения аортального и митрального клапана. Они обуславливают его несостоятельность, которая прогрессирует на фоне субэндокардиальной ишемии сосочковых мышц и фиброэластоза эндомиокарда.

ПМК. Выделяют три гемодинамических варианта ПМК:

- 1) без нарушения запирающей функции митрального клапана и без митральной регургитации;
- 2) с нарушением запирающей функции МК и митральной недостаточностью I степени;
- 3) с митральной недостаточностью более I степени.

Осложнения ПМК. Острая митральная недостаточность, хроническая митральная недостаточность, которые могут приводить к недостаточности кровообращения. Могут развиваться такие осложнения, как инфекционный эндокардит, нарушения ритма сердца, вплоть до внезапной смерти, особенно на высоте физических нагрузок.

Таким образом, малые аномалии сердца (МАС) и пограничные отклонения в развитии сердечных структур при дефекте межжелудочковой перегородки (ДМЖП) оказывают существенный вклад в клинический полиморфизм, характер течения и тяжесть заболевания.

Для детей 10–14 лет с артериальной гипотензией и фенотипическими признаками ДСТ характер-

ны более тяжелые варианты течения заболевания по сравнению с детьми без признаков ДСТ.

МАС являются неблагоприятными факторами, предрасполагающими к возникновению нарушений сердечного ритма и проводимости. Имеется высокий риск развития в последующем гемодинамических нарушений. Дети с МАС должны быть отнесены в группу риска по возникновению нарушений сердечного ритма и проводимости, что требует повышенного внимания со стороны участкового педиатра и кардиолога. Частота МАС у детей с нарушениями ритма и проводимости сердца составила $44,0 \pm 1,8 \%$.

К группе высокого риска по развитию аритмий относятся дети с изолированными ЭКХ левого желудочка, изолированным ПМК, их сочетанием. Нарушения ритма и проводимости у пациентов с МАС выявляются в 95,7 %. Они могут носить как клинически незначимый (синусовая аритмия — 22,3 %, миграция водителя ритма по предсердиям — 29,8 %), так и значимый характер: суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия — 15,9 %, синоатриальная блокада — 4,6 %, атриовентрикулярная блокада — 4,3 %.

3.2. Рекомендации по ведению детей с патологией сердечно-сосудистой системы на фоне дисплазии соединительной ткани

Основные принципы: врачебный контроль педиатром и детским кардиологом (1–2 раза в течение года), индивидуальность, комплексность, длительность. Необходимо выполнение обязательных условий: соблюдение режима дня: нормализация труда и отдыха; достаточный по продолжительности сон. Большинство детей удовлетворительно переносят физическую нагрузку при отсутствии митральной регургитации, выраженных нарушений процесса реполяризации и жизнеугрожающих аритмий.

Рекомендуются при наличии врачебного контроля плавание, лыжи, коньки, катание на велосипеде. Не рекомендуются спортивные занятия, связанные с толчкообразным характером движений (прыжки, борьба и подобное) и силовые виды соревнований и спорта. Необходимы ограничения физической активности и прекращение занятий спортом при обнаружении: митральной регургитации, жизнеугрожающих аритмий, изменений обменных процессов в миокарде, удлинения интервала QT на ЭКГ.

Фитотерапия и медикаментозное лечение направлены на предупреждение возникновения обменных нарушений в органах, воздействие на СТ, ВД (настойка валерианы, пустырника, сбор трав: шалфей, багульник, зверобой, пустырник, валериана, боярышник). Показана медикаментозная тера-

пия курсами с чередованием лечебных препаратов. Используются стимуляторы коллагенообразования: витамин С, L-карнитин, кудесан², микроэлементные добавки, содержащие витамины, ионы Cu^{2+} , Zn^{2+} (цинкит⁴) и Mg^{2+} (магнерот⁶), магнеВ6¹. Стабилизаторы минерального обмена: витамин D, кальций-D₃ Никомед²; витрум кальций с витамином D⁴, остеогенон⁶, корректоры биоэнергетического состояния организма — фосфаден².

4. СИСТЕМА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Морфологические изменения при бронхолегочных заболеваниях на фоне ДСТ:

1) нарушение формирования эластического каркаса легких (образование эмфизематозных булл, спонтанный пневмоторакс);

2) дефект хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов (трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомаляция, возникновение бронхоэктазов).

4.1. Особенности течения бронхолегочной патологии

1. Одним из основных проявлений бронхолегочной патологии у детей на фоне ДСТ является бронхообструктивный синдром (БОС), обусловленный физиологической гиперреактивностью и дискинезией бронхов. У детей первых трех лет жизни высок удельный вес острых обструктивных бронхитов.

2. Типично присоединение бронхиальной обструкции при пневмониях, особенно вызванных внутриклеточными возбудителями (микоплазмой, хламидиями).

3. Обострения бронхиальной астмы (БА) клинически проявляются присоединением интоксикации, пролонгированного БОС.

4. БА, рецидивирующие пневмонии, врожденные пороки развития (ВПР) бронхов сопровождаются ранним развитием осложнений — легочной гипертензии, легочного сердца, пневмофиброза, легочных булл, эмфиземы и пневмоторакса.

5. Особо тяжелое клиническое течение бронхолегочной патологии и быстрое формирование осложнений наблюдаются у больных с марфаноподобным и элерсopodobным фенотипами ДСТ.

6. Наличие сопутствующих врожденных пороков трахеи, бронхолегочной системы (синдромы Мунье–Куна, Вильямса–Кэмпбела, бронхоэктатическая болезнь, бронхиолоэктатическая болезнь).

Алгоритм диагностики ДСТ-зависимых изменений бронхолегочной системы

1. Жалобы: повторяющиеся и длительно протекающие (более 10 дней) ОРВИ, рецидивирующие эпизоды приступов затрудненного, «свистящего»

дыхания; множественные жалобы, связанные с вовлечением нескольких органов и систем (ССС, костно-суставной, пищеварительного тракта (ПТ) и др.).

2. Анамнез заболевания: раннее начало ОРВИ (в первые 6 месяцев жизни); частые ОРВИ с бронхообструкцией; рецидивирующее течение пневмоний, вызванных внутриклеточными микроорганизмами.

3. Отягощенный перинатальный (угроза прерывания беременности, внутриутробная гипоксия и гипотрофия, осложненное течение родов) и акушерский анамнез (невынашивание, мертворождение, хламидиоз, уреаплазмоз); отягощенный коморбидный фон (гипотрофия, анемия, аномалии конституции).

4. Анализ родословных: семейная сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ и бронхолегочной патологии [22, 42, 45].

Спонтанный пневмоторакс у подростков с дисплазией соединительной ткани

Результаты последних исследований свидетельствуют, что ДСТ диагностируется примерно у 75 % пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом (СП), причем примерно у половины из них имеются выраженные, прогностически неблагоприятные признаки поражения отдельных органов и систем. СП является неотложным состоянием, требующим немедленной медицинской помощи. При рецидивирующем СП показано хирургическое лечение. После оказания неотложной медицинской помощи целесообразно направление пациента в лечебную организацию для обследования и проведения медицинской реабилитации.

4.2. Особенности течения острых бронхитов

Предположить наличие ДСТ у ребенка с острым бронхитом (ОБ) необходимо при выявлении следующих особенностей течения заболевания:

Анамнез: повторные эпизоды бронхитов в течение года, в связи с чем детей относят в группу угрожаемых по рецидивирующим бронхолегочным заболеваниям; наличие гиперкринического типа БОС, характеризующегося длительным влажным кашлем с трудно отходящей мокротой, шумным дыханием, одышкой смешанного характера.

Особенности течения бронхитов у детей с ДСТ: тяжесть и продолжительность кашля, физических изменений, лихорадки, интоксикации и лабораторных признаков вследствие нарушения эвакуации бронхиального секрета, деформации ГК, изменений в бронхиальном дереве, частого присоединения бактериальной микрофлоры; преобладания гиперкринического варианта БОС; склонность к рецидивирующему течению.

Особенности рентгенографической картины: асимметрия картины в виде неравномерности и де-

формированности легочного рисунка, завуалированность просвета промежуточного бронха, участки гиповентиляции, возникающие в связи с нарушением эвакуации бронхиального секрета, что характерно для рецидивирующей бронхиальной обструкции [9, 11, 12, 42].

Рекомендации по ведению детей с бронхитами на фоне дисплазии соединительной ткани

Физические методы включают вибрационный массаж (при отсутствии булл) и постуральное положение, которые назначают со 2–3-го дня лечения при нормальной температуре тела. При выраженном БОС показаны ингаляции кортикостероидов или их системное применение [9, 31, 35, 53, 60]. Общепринятые показания к антибактериальной терапии ОБ у детей с ДСТ должны дополняться следующими пунктами: отсутствие тенденции к разрешению бронхита в течение 7–10 дней, клинико-лабораторные признаки присоединения бактериальной инфекции по данным микроскопии мокроты и клинического анализа крови.

4.3. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани

Течение БА, ассоциированной с ДСТ, имеет ряд особенностей: более ранний дебют заболевания, вегетативная окраска приступа, меньшая устойчивость к эмоциональным и физическим нагрузкам, продолжительный приступный период, нетипичное, более тяжелое течение и более частая инвалидизация. БА, ассоциированная с ДСТ, характеризуется выраженными нарушениями легочных объемов.

Тяжесть клинических проявлений БА зависит от фенотипа ДСТ: у детей с неклассифицируемым фенотипом более чем в 2 раза реже развивается легочная гипертензия и пневмофиброз по сравнению с пациентами с БА и элерсоподобным и в 4 раза реже, чем у больных с марфаноподобным фенотипом. У детей с марфаноподобным фенотипом при БА в 4 раза чаще формируются легочные буллы, чем у больных с элерсоподобным фенотипом.

Учитывая особенности формирования осложнений БА у детей с разными вариантами ДСТ, большое значение имеет ранняя диагностика легочной гипертензии, пневмофиброза, легочных булл (предупреждение пневмоторакса). При элерсоподобном и марфаноподобном фенотипах существенную роль в формировании тяжести симптомов БА играют изменения со стороны вовлеченных в патологический процесс органов и систем (деформация грудной клетки, МАС, аритмии, артериальные гипотонии). Целесообразно рассматривать клинические варианты БА, ассоциированные с различными фенотипами ДСТ.

Немедикаментозная терапия. Режим, уровень физической активности определяется степенью по-

ражения органов дыхания. Неаппаратные методы физического лечения: лечебная физкультура с использованием тренажеров, дыхательная гимнастика, гидротерапия, курсы массажа грудной клетки.

Рекомендации по ведению детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ

Программа ведения больных БА, ассоциированной с ДСТ, должна обеспечивать регулярное наблюдение и включать мониторинг тяжести, пикфлоуметрию. Необходимо наблюдение специалистов (кардиолога, невролога, гастроэнтеролога, аллерголога, хирурга, ЛОР-врача). Дети нуждаются в проведении ЭхоКГ для диагностики МАС, УЗИ для исключения патологии ПТ и мочевыделительной системы (МВС). Терапия больных должна включать коррекцию ВД, дыхательную гимнастику, психотерапию.

БОС при БА на фоне ДСТ носит преимущественно проксимальный характер (45,13 %), при этом не всегда удается добиться положительного ответа на пробу с бронхолитиком (50 %), что связано с трахеобронхиальной дискинезией. Использование МагнеВ6¹ в лечении детей с БА на фоне ДСТ показало уменьшение клинических проявлений (сокращение частоты приступов в 1,5 раза, уменьшение «вегетативных» жалоб, повышение эмоциональной устойчивости).

Медикаментозное лечение:

- противовоспалительная терапия: ингаляционные глюкокортикоиды, антилейкотриеновые препараты;
- ингаляции β_2 -агонистов, холинолитиков; парентеральное введение преднизолона при бронхиальной обструкции;
- антагонисты рецепторов эндотелина (босentan²), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (силденафил⁶), простагландины (илопрост⁶), ингаляции оксида азота, кислородотерапия при легочной гипертензии.

Диспансерное наблюдение. Применение препаратов, корректирующих метаболизм в сочетании с психологической поддержкой, курсами ЛФК, дыхательной гимнастикой. Проводится не реже 1 раза в 6 мес., чаще несколькими специалистами (кардиологом, гастроэнтерологом, ЛОР-врачом, неврологом). Обязателен мониторинг ССС (ЭКГ, ЭхоКГ).

5. ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Наиболее частые изменения пищеварительного тракта, обусловленные дисплазией соединительной ткани:

- птоз органов брюшной полости;
- грыжи: диафрагмальная, пупочная;
- патологические рефлюксы;

- несостоятельность кардиального отдела желудка;

- дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника;

- долихосигма, мегаколон;

- недостаточность биугиниевой заслонки;

- аномалии формы и расположения желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря.

5.1. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Предположить наличие у ребенка с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) сопутствующей ДСТ следует при выявлении следующих особенностей течения: ранний дебют, частые и длительные рецидивы, торпидность к проводимой терапии, клиника с преобладанием диспептических расстройств и вегетативной симптоматики, внепищеводные проявления; большая распространенность воспаления и склонность к деструктивным процессам со стороны слизистой оболочки [5, 10, 18, 21].

Наиболее частые проявления ДСТ, выявляемые у ребенка с ГЭРБ:

Внешние: сколиоз, астеническое телосложение, плоскостопие, деформация ГК, гипермобильность суставов (ГМС), арахнодактилия, миопия.

Висцеральные: пролапсы клапанов сердца, дилатация корня аорты, деформация желчного пузыря (ЖП), нефроптоз, пиелозктазия.

Лабораторные: повышение уровня оксипролина в суточной моче, С- и N-концевых телопептидов, коллагена I типа, снижение содержания внутриклеточного магния.

Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне дисплазии соединительной ткани:

Изжога, носящая позиционный характер (в горизонтальном положении), нередко тошнота, отрыжка, чувство голода, а также внепищеводные проявления — осиплость голоса по утрам, першение в горле, кашель, психовегетативные нарушения (сердцебиение, нарушение сна, тревожность), а также дефекты эмали зубов. У детей с ГЭРБ на фоне ДСТ чаще встречается эндоскопически позитивная форма и эрозивные эзофагиты [5, 7, 10, 18, 21].

5.2. Особенности течения хронического гастродуоденита

Предположить наличие ДСТ у ребенка с хроническим гастродуоденитом (ХГД) необходимо при выявлении следующих особенностей течения основного заболевания:

Анализ родословной: семейная сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ и хронической гастроэнтерологической патологии.

Анамнез жизни: выявление неблагоприятных факторов ante-, intra- и постнатального периодов развития плода и ребенка, которые могли способствовать нарушению эмбриогенеза и формирования СТ (третья и более по счету беременность, возраст матери старше 35 лет, гестоз второй половины, внутриутробная гипоксия плода, стремительные роды, проблемы вскармливания и перинатальное поражение ЦНС).

Анамнез болезни: манифестация первых проявлений заболевания начиная с младшего школьного возраста; упорство течения, кратковременные периоды клинического благополучия при назначении комплекса традиционных лечебно-профилактических мероприятий без учета наличия и выраженности ДСТ; сопутствующая патология: ВД, поражения зубов, пищевода, толстой кишки, желчевыводящей системы, кожи и др.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, характерные для больных с хроническими гастродуоденитами

Внешние: нарушение осанки, воронкообразная деформация грудной клетки, арахнодактилия, плоскостопие, ГМС, гиперэластичность кожи, нарушения зрения, петехии, экхимозы, гематомы, кровотечения из носа, десен, меноррагии, патология органов зрения. Наиболее значимые МАР: аномалии прикуса и роста зубов, тонкая кожа, широкая сандалевидная щель, увеличение дистальных фаланг первых пальцев стоп, долихоцефалия, глазной гипертелоризм.

Висцеральные: моторно-эвакуаторные дисфункции кишечника и ЖП, дисплазии почек, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, ЭКХ и трабекулы, патология органов зрения, нарушения агрегационной функции тромбоцитов.

Особенности течения гастродуоденитов на фоне дисплазии соединительной ткани:

а) манифестация с клиники астеновегетативных нарушений, коррелирующих со степенью выраженности ДСТ: снижение аппетита, болевой синдром с отсутствием четкой связи с приемом пищи, спонтанные ночные схваткообразные боли, длительно сохраняющиеся при пальпации;

б) упорство течения при назначении комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий;

в) наличие сопутствующих поражений органов пищеварительной системы, наиболее частыми из которых являются:

- аномалии прикуса и роста зубов в сочетании с распространенным кариесом, частота которого нарастает к подростковому возрасту;
- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и патологические ГЭР, приводящие к развитию рефлюкс-эзофагита;

- хронические запоры, формирующиеся либо в результате снижения моторно-эвакуаторной функции кишечника, либо на фоне аномалий развития кишечника (долихосигма, незавершенный поворот кишечника и др.);

- дисфункции билиарного тракта (ДБТ), чаще протекающие на фоне аномалий ЖП по гипомоторному типу;

г) наличие ВД преимущественно по ваготоническому типу, клинически проявляющейся цефалгиями, дистальным гипергидрозом, медленным переходом от сна к бодрствованию, тошнотой в транспорте и др.

Алгоритмы диагностики гастродуоденитов, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани:

- ЭГДС: преимущественно гипертрофические и эрозивные формы поражения; склонность к распространению воспаления слизистой оболочки, т. е. к формированию пангастрита и распространенного дуоденита;

- морфометрия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: уменьшение толщины слизистой оболочки, снижение высоты эпителия;

- цитохимическое исследование (ШИК-реакция) биоптатов: снижение продукции цитоплазматических нейтральных гликопротеидов, свидетельствующее о нарушении слизиобразования;

- внутрижелудочная рН-метрия: выявление дуоденогастральных и гастроэзофагеальных рефлюксов;

- макро- и микроэлементы сыворотки крови: полиэлементный дисбаланс преимущественно дефицитного характера, включающий снижение уровня магния, цинка и меди [21, 24, 34, 40].

5.3. Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на фоне дисплазии соединительной ткани

Предположить наличие у ребенка с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) сопутствующей ДСТ следует при выявлении следующих особенностей заболевания: неблагоприятное, часто рецидивирующее течение, наличие стойких рубцовых деформаций.

Наиболее частые проявления ДСТ, выявляемые у детей с ЯБДК:

Внешние: изменения кожи (темные веснушки числом более 20, гиперрастяжимость и истончение), скелета (сколиоз, кифосколиоз, крыловидные лопатки, килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, ГМС, плоскостопие), зубочелюстные аномалии (аркообразное и готическое небо).

Висцеральные: миопия разной степени выраженности, ПМК, дисфункция хорд МК с наличием

ЭКХ или без них, деформация ЖП в виде перегибов или S-образной формы.

Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей на фоне дисплазии соединительной ткани:

- манифестация болей в животе возможна у детей с пятилетнего возраста (в среднем $9,06 \pm 0,07$ года);
- большинство пациентов предъявляют жалобы на боли в эпигастральной области, нередко типичная симптоматика в виде «голодных» и ночных болей;
- диспептические расстройства у большинства больных проявляются отрыжкой;
- болезненность при пальпации в эпигастральной и/или пилорoduodenальной областях;
- у большинства больных с ЯБДК имеет место неблагоприятное течение заболевания (частое рецидивирование с развитием стойкой рубцовой деформации разных отделов желудка и двенадцатиперстной кишки);
- выявление одиночных, а также множественных язв, чаще на передней стенке двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании, с размерами язвенного дефекта от 5 до 10 мм.

Алгоритм диагностики детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани:

- при подозрении на ЯБДК наиболее информативной является ЭГДС: при частых рецидивах поражения и рубцовых деформациях возрастает риск неблагоприятного течения, что предопределяет необходимость повторного обследования ребенка через 3–6 месяцев для решения вопроса о противорецидивном лечении. При благоприятном течении ЯБДК, коррелирующей с числом признаков ДСТ от 25 до 30, последующее эндоскопическое исследование может быть проведено через год;
- обязательным является экспресс-тест на *Helicobacter pylori*;
- морфологическое исследование с оценкой характеристики слизистой оболочки и степени ее бактериальной обсемененности.

5.4. Варианты течения дисфункций билиарного тракта

Предположить наличие ДСТ у ребенка с ДБТ следует при выявлении следующих особенностей течения заболевания.

Анализ родословной: семейная сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ, заболеваний гепатобилиарной системы.

Анамнез жизни: осложненное течение беременности, вредные привычки матери, возраст матери моложе 20 лет или старше 35 лет.

Анамнез болезни: ранняя (в дошкольном или младшем школьном возрасте) манифестация забо-

левания, особенно на фоне аномалий развития ЖП, со склонностью к раннему формированию билиарного сладжа и холестероза.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, встречающиеся у детей с патологией билиарной системы

Внешние: нарушения костно-связочного аппарата (долихостеномелия, крыловидные лопатки, сколиоз, ГМС, плоскостопие), изменения со стороны кожи и ее придатков (пигментные пятна, изменения ногтей), ранний кариес, рецидивирующие носовые кровотечения.

Висцеральные: аномалии ЖП, гастроэзофагеальные и дуоденогастральные рефлюксы, ПМК, ВД, пиело- и каликозектазии, нефроптоз, миопия. Сочетанный характер висцеральных проявлений указывает на полиорганный характер ДСТ.

Особенности течения ДБТ на фоне ДСТ:

- преобладание гипомоторной формы дисфункции ЖП, нередко сочетающейся со спазмом сфинктера Одди;
- выраженность и упорность билиарных болей;
- разнообразие диспепсических проявлений (изжога, тошнота, нарушения стула, чаще в виде запоров), боли в различных отделах живота, обусловленные большой частотой вовлечения в патологический процесс органов, сопряженных с билиарной системой;
- по данным УЗИ: раннее развитие билиарного сладжа, создающего угрозу формирования холестероза ЖП и желчнокаменной болезни;
- повышение содержания летучих жирных кислот (пропионовой, масляной) в сыворотке крови, что обусловлено нарушением функции гепатоцитов по утилизации метаболитов кишечной микрофлоры [21, 24, 34, 40].

5.5. Рекомендации по ведению детей с патологией органов пищеварения на фоне дисплазии соединительной ткани

Рекомендации по ведению детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне дисплазии соединительной ткани

В связи с более длительным течением и частыми рецидивами ГЭРБ на фоне ДСТ диспансерное наблюдение целесообразно проводить ежеквартально. Длительность наблюдения — до передачи во взрослую сеть. Продолжительность курса лечения эндоскопически позитивной ГЭРБ — не менее 1 месяца. Дополнительно к лечению основного заболевания назначаются препараты, стабилизирующие метаболизм СТ и магниевый гомеостаз [21, 24, 34, 40].

Дополнительные рекомендации: постуральная терапия (сон с приподнятым головным концом кровати) в связи с частой недостаточностью кардии.

При обострении ребенок освобождается от занятий физкультурой, при неполной ремиссии проводится ЛФК, при полной — занятия в подготовительной группе (повышение внутрибрюшного давления при недостаточности кардии провоцирует рецидив ГЭРБ). Рекомендуется плавание, общеукрепляющий массаж для коррекции осанки.

Рекомендации по ведению детей с гастроудоденитами на фоне дисплазии соединительной ткани

Используют этапный принцип назначения лечебно-реабилитационных воздействий:

- первый этап проводят в острый период заболевания в стационаре, его основными задачами являются: уменьшение выраженности симптомов и обеспечение контроля над заболеванием путем предотвращения или снижения тяжести обострений; нивелирование изменений, возникших вследствие ДСТ. Результативность лечебной работы этапа оценивают по показателям, характеризующим выраженность жалоб, объективных симптомов, а также по функциональному состоянию организма до, в течение и после курса лечения;

- второй этап проводится на участке, а также в стандартных условиях жизни семьи под контролем педиатра. Его задачами являются закрепление эффекта, достигнутого в ходе первого этапа, и коррекция отдельных проявлений ДСТ.

Дополнительные рекомендации: организация режимно-диетических мер в острый период болезни по общим принципам. В период ремиссии диетотерапию назначают после предварительного обследования у гастроэнтеролога. Рекомендуют пищу, богатую белком. Продукты питания должны содержать большое количество микроэлементов, витаминов и непредельных жирных кислот. Показано включение в реабилитационные комплексы дифференцированной программы психофизической тренировки. Лабильность нервных процессов, присущая пациентам с ДСТ, чувство тревоги и склонность к аффективным состояниям требуют обязательной психологической коррекции [21, 24, 34, 40].

Обучение больного. Больной и его родители должны знать об основных клинических признаках заболевания и провоцирующих факторах. Их информируют о необходимости соблюдения рекомендаций режимно-диетической направленности, обучают пациентов и их родителей упражнениям лечебной физкультуры. Поскольку заболевание может носить семейный характер, лечению подлежат не только дети, но и их родственники.

Рекомендации по ведению детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне дисплазии соединительной ткани

При обнаружении *Helicobacter pylori* всем детям с ЯБДК, ассоциированной с ДСТ, рекомендуется обязательная стандартная антихеликобактерная терапия в течение 14 дней с последующим курсом терапии ингибиторами протонной помпы в течение 2–4 недель в зависимости от течения. При отсутствии *Helicobacter pylori* показан 4–6-недельный курс терапии ингибиторами протонной помпы, который при неблагоприятном прогнозе составляет не менее 6 недель с последующей поддерживающей терапией.

Рекомендации по ведению детей с дисфункциями билиарного тракта на фоне дисплазии соединительной ткани

Выбор медикаментозной терапии зависит от варианта нарушения моторики билиарных путей:

- при гипомоторной дисфункции ЖП: холекинетики (минеральные воды, содержащие сульфат магния, в виде беззондового тюбажа, — Эссентуки 17, 20, Арзни, Ижевская; прокинетики — домперидон) и/или гепатопротекторы растительного происхождения, обладающие желчегонным действием (например, экстракт листьев артишока полевого (хофитол³), комплексный гомеопатический препарат галстена¹), при наличии выраженного билиарного сладжа — препараты урсодеоксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан,) — в течение 3–6 месяцев;

- при спазме сфинктера Одди: спазмолитики миотропного действия, которые не ослабляют кишечной перистальтики и не снижают артериального давления, предупреждают кристаллообразование холестерина — гимекромон⁶ (одестон⁵), гиосцин-N-бромид³ (бускопан); мебеверин⁴ (дюспаталин). Используются и неселективные холеспазмолитики (дротаверина хлорид¹, папаверина гидрохлорид) не более 10 дней или растительные желчегонные средства, обладающие спазмолитическим действием, — экстракт плодов расторопши, корневища куркумы, травы и корни чистотела большого (гепатофальк планта⁴), комплексный гомеопатический препарат — галстена¹;

- по показаниям назначают пищеварительные ферментные препараты: при гипермоторной форме показаны препараты, содержащие панкреатин без желчных кислот, — панкреатин (креон, мезим-форте), при гипомоторной форме — содержащие компоненты желчи (фестал, дигестал);

- курсы метаболической терапии, включающей препараты, стимулирующие коллагенообразование (препараты магния, L-карнитина, витамины группы В) и улучшающие биоэнергетическое состояние

организма, — инозин (рибоксин²), убидекаренон (кудесан¹). Длительность курсов должна составлять не менее 1–2 месяцев, число курсов — 2–3 в год в зависимости от выраженности ДСТ;

- противорецидивное лечение препаратами, регулирующими моторику желчевыводящих путей, проводится при купировании клинических проявлений заболевания в виде двухнедельных курсов 1 раз в квартал в течение не менее 3 лет. При наличии билиарного сладжа курс лечения желчегонными препаратами проводят непрерывно в течение четырех недель с последующим переходом к прерывистым курсам желчегонной терапии. При этом целесообразно проводить УЗИ печени, ЖП, поджелудочной железы 2 раза в год в течение 3 лет.

6. МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

6.1. Особенности течения нефро-урологической патологии

Предположить наличие у ребенка с патологией МВС фоновой ДСТ следует при выявлении следующих особенностей.

Анализ родословной: семейная сегрегация главных признаков ДСТ, хронических заболеваний и врожденных пороков развития МВС, повышенная частота иммунопатологии и заболеваний ПТ.

Анамнез жизни: осложненное течение беременности.

Анамнез болезни: ранняя (до 3 лет) манифестация патологии МВС, формирование осложнений в виде артериальной гипертензии, нефросклероза, снижения функций почек; частые рецидивы вторичного хронического пиелонефрита (ХП), стероидрезистентный гломерулонефрит; наличие аномалий положения почек (ротация, дистопия).

Анализ родословной: накопление признаков ДСТ, хронических заболеваний и врожденных пороков развития МВС.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани у детей с патологией мочевыделительной системы.

Внешние: диспластический рост зубов, различные варианты деформаций ГК, сколиоз, плоскостопие, ГМС, ГРК, диастаз прямых мышц живота.

Висцеральные: нефроптоз II–III степеней; ПМК; пролапсы двух клапанов сердца с регургитацией; миопия средней степени тяжести; деформации ЖП; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; данные цистографии: выявление ПМР; радиоизотопной ренографии: «непостоянный» рефлюкс; асимметрия выведения. Выявление ПМР любой степени — показание для обследования ребенка на наличие ДСТ.

Особенности течения инфекции мочевыделительной системы у детей на фоне дисплазии соединительной ткани

Предположить наличие у ребенка с инфекцией мочевыделительной системы (ИМС) сопутствующей ДСТ следует при выявлении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, чаще по гипорефлекторному типу; ПМР любой степени тяжести; гипотонии верхних мочевых путей (пиелозктазия, гипотония мочеточника); рецидивирующего течения заболевания с низкой степенью воспалительной активности.

Наиболее частые проявления ДСТ у ребёнка с ИМС

Внешние: пониженное питание при высокой ДТ; астеническое телосложение; нарушение осанки, сколиоз, лордоз, плоскостопие; МАР (дефект прикуса и строения зубов, арахнодактилия кистей и стоп, диастаз прямых мышц живота, грыжевые выпячивания и др.).

Висцеральные: низкое АД; МАС; нарушения ритма сердца, очаги хронической инфекции в носоглотке, миопия. Отклонения в репродуктивной сфере: задержка полового развития; у девушек — нарушение менструального цикла, гипоплазия и/или аномалии строения матки, мультифолликулярная трансформация яичников; у юношей — варикоцеле, фимоз, паховая грыжа, гипоплазия яичек. По данным УЗИ — гипотония чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и/или мочеточников, пиелозктазии, гидронефротическая трансформация, подозрение на ПМР, гипотония мочевого пузыря. При обследовании пациента с нефро-урологической патологией необходимо помнить о наличии ассоциированной аномалии трех органов: почки — сердце — матка.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани у детей с хроническим пиелонефритом

Внешние: у детей с хроническим пиелонефритом (ХП) на фоне ДСТ часто (от 91,7 до 63,3 %) имеют место [6]: дисгармоничное ФР за счет астенического телосложения; различные формы сколиоза; ГМС; высокое небо; сандалевидная щель. В 48,3–20,0 %: плоскостопие, *hallus valgus*, эпикант, патология зрения, повышенная растяжимость и выраженность венозной сети кожи, расширенные капилляры, пигментные пятна. Менее 20 % — другие фенотипические признаки ДСТ: голубые склеры, килевидная, воронкообразная, плоская ГК, грыжи брюшной стенки, искривление перегородки носа, кифоз, мышечная гипотония, «натоптыши», кожная синдактилия пальцев и большая вытопка стопы, легкое возникновение экхимозов. Тяжелые проявления костно-мышечных деформаций сочетаются с патологией зрения [56].

Висцеральные: аномалии положения почек (нефроптоз, дистопия, ротация), ВПР (удвоенные, подковообразные почки, гидронефроз и др.). При УЗДГ сосудов почек для ХП на фоне ДСТ характерно снижение скоростных показателей: максимальной систолической скорости, усредненной скорости кровотока и индексов, характеризующих периферическое сопротивление [16, 55]. Данные ЭхоКГ: ПМК и/или пролапс трикуспидального клапана, ЭКХ ЛЖ. Важно выявление подвижных шейных позвонков при УЗИ. У 100 % детей с ДСТ диагностируется нестабильность ШОП в виде антелистеза (95,0 %) и ретролистеза (5 %), причем у половины (50 %) больных нестабильность локализуется более чем в двух сегментах, у 23,3 % пациентов обнаруживаются косвенные признаки раннего шейного остеохондроза [55, 56]. До проявления признаков вторичного ХП возможно выявление умеренной протеинурии, метаболических нарушений (оксаладно-кальциевая кристаллурия, фосфатурия, уратурия, смешанная кристаллурия), тубулярных нарушений, связанных с нарушением метаболизма, признаков нарушения аммио-, ацидогенеза. При выявлении у больных фенотипических признаков ДСТ, нестабильности ШОП необходимо проведение УЗИ. При отсутствии активного воспаления в МВС целесообразно рекомендовать наблюдение пациентов нефрологом с проведением УЗДГ сосудов почек. Наличие признаков изменений гемодинамики не только в сегментарных, но и в стволовых почечных артериях необходимо учитывать для раннего выявления признаков почечной недостаточности и определения объема лечения, рекомендовать осмотр офтальмолога.

Особенности течения заболеваний органов мочевыделительной системы на фоне дисплазии соединительной ткани:

Вторичный хронический пиелонефрит: дебют заболевания — после 11 лет; связан с физической нагрузкой (28,3 %); типично развитие обструктивных форм; чаще отмечается рецидивирующее течение; характерно формирование тубулярной недостаточности. ХП характеризуется латентным течением, частыми рецидивами, более высокой степенью активности, нарушением парциальных функций почек. Вторичный ХП на фоне ВПР МВС у детей с ДСТ средней и тяжелой степеней сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β), при этом ФНО- α сохраняется в высоких концентрациях даже в периоде ремиссии [54].

Хронический цистит: плохо поддающееся лечению течение с признаками функциональных расстройств мочеиспускания (недержание или неудер-

жание мочи, симптом «мокрых трусиков», энурез, нарушение частоты мочеиспусканий).

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря: типичен гипорефлекторный вариант — редкие микции большими порциями; гипотония мочевого пузыря со значительным объемом остаточной мочи.

Первичный гломерулонефрит: тяжесть коррелирует с выраженностью ДСТ. На фоне ДСТ средней и тяжелой степени отечный синдром и артериальная гипертензия держатся более длительно, чем у пациентов без признаков ДСТ.

ВПР мочевыделительной системы (МВС) на фоне ДСТ средней и тяжелой степени у большинства больных сопровождается гиперпродукцией ренина без развития артериальной гипертензии. Ранняя хирургическая коррекция гидронефроза и уретерогидронефроза восстанавливает пассаж мочи, не предотвращая нефросклероза и развития артериальной гипертензии; на фоне ДСТ средней и тяжелой степеней тяжести по данным радиоизотопных исследований более чем у 50 % больных формируется терминальная стадия гидронефроза с нарушением их функции. Тубулоинтерстициальный нефрит после гемолитикоуремического синдрома, гломерулонефрит со стероидрезистентным нефротическим синдромом, ВПР МВС сопровождаются гиперпродукцией ренина, альдостерона, ФНО- α и ИЛ-1 β [41].

6.2. Рекомендации по ведению детей с заболеваниями мочевыделительной системы на фоне дисплазии соединительной ткани

Пациенты с патологией МВС должны наблюдаться группой специалистов. Помимо нефролога или уролога, привлекаются кардиолог, окулист, ортопед; по показаниям — ЛОР-врач, невролог, генетик и др.

Вторичный ХП требует проведения антибактериальной терапии до полного подавления активности возбудителя с последующим переходом на противорецидивное лечение в течение 3–6 месяцев.

Больным с ВПР, независимо от выраженности ДСТ, пациентам с приобретенными нефропатиями на фоне повышенной диспластической стигматизации при наличии гиперренинемии следует назначать ингибиторы АПФ (энап³), даже в отсутствие артериальной гипертензии, до 14 лет в дозе 0,2 мг/кг/сут в 1 прием, подросткам — 5–10 мг/сут в 1 прием [41]. Уровень ренина, ФНО- α , ИЛ-1 β в сыворотке крови у больных с ВПР МВС и приобретенными нефропатиями на фоне ДСТ рекомендуется использовать в качестве биохимических маркеров рецидивирующего течения заболеваний МВС, формирования нефросклероза и прогрессирования структурно-функциональных изменений почечной ткани. Ча-

стота контроля концентрации ренина в сыворотке крови — 1 раз в 12 месяцев, провоспалительных цитокинов — 1 раз в 6 месяцев [41]. Высокие концентрации ренина и ФНО- α на фоне терапии иАПФ либо в периоде ремиссии ХП у больных с ВПР МВС и приобретенными нефропатиями на фоне ДСТ целесообразно использовать как маркер прогрессирования структурно-функциональных изменений в почечной ткани. Для определения тактики лечения при наследственном нефротическом синдроме на фоне ДСТ показано проведение биопсии.

Назначаются медикаментозные средства, способствующие нормализации обменных процессов (витамины группы В, препараты магния, ксидифон⁴); антиоксиданты (витамины А, Е, С, селен), длительность 3–4 недели, 2–3 курса в год; коррекция вторичной митохондриальной дисфункции (коэнзим Q10, L-карнитин, липоевая кислота³), длительность — 3–4 недели, 2–3 курса в год. При нейрогенной дисфункции мочевого пузыря — средства, улучшающие метаболические и биоэнергетические процессы в ЦНС (ноотропы, витамины группы В, адаптогены, антихолинэргические препараты); ЛФК (упражнения, направленные на укрепление мышц промежности, брюшного пресса) и ФТЛ (лазеротерапия, ультразвук на область мочевого пузыря). Для улучшения тонуса мочевых путей применяются специальные виды массажа и лечебной гимнастики. Ограничиваются определенные виды физических упражнений. Не показаны висы, растяжения, кувырки, упражнения с отягощением в положении стоя. Оптимальные исходные положения для физических упражнений при патологии МВС — лежа на спине или стоя на четвереньках.

Особенностью медикаментозной терапии детей с ИМС на фоне ДСТ является обязательное включение мембраностабилизаторов, пробиотиков, витаминных комплексов.

При оксалатно-кальциевой кристаллурии, нейрогенных дисфункциях мочевого пузыря и циститах рекомендовано назначение витаминов В₁ и В₆ в высоких дозах от 20–60 мг/сут на 2–3 недели. Показано применение комплексных препаратов: Магне В6¹ раствор, курс 2–3 недели, витамины А, Е (аевит в возрастных дозах). Димефосфон (1 % раствор)⁴ применяют внутрь в виде раствора, детям по 30–50 мг/кг (или из расчета 1 мл 15 % раствора на 5 кг массы тела) 1–4 раза в сутки, длительность приема от 3 недель до 2 месяцев.

Особое внимание уделяется фитотерапии. Необходимо объяснять родителям и пациенту, что большинство так называемых «почечных» трав обладают спазмолитическим действием и противопоказаны для детей с гипотонией мочевых путей.

Улучшает тонус мочевых путей отвар овса (Овесол⁵). Антимикробным действием обладают клюквенный морс, зверобой, тысячелистник. Снимают воспаление отвары, содержащие мяту, мелиссу, канефрон¹. В периоде ремиссии назначают травы, обладающие противовоспалительным (зверобой продырявленный, брусничный лист, плоды брусники, шиповник коричный), антисептическим (полевой хвощ, мать-и-мачеха, плоды брусники), антиоксидантным (золототысячник, розмарин, любисток) и регенерирующим (крапива, брусничный лист, ячмень обыкновенный) действием.

Особого внимания заслуживают дети с выявленным ПМР, который может исчезнуть спонтанно либо под влиянием консервативной терапии или хирургической коррекции. Такие пациенты не снимаются с учета даже при отсутствии признаков ИМС и симптомов нарушения уродинамики. При наличии в анамнезе ПМР любой степени пациент передается под наблюдение нефролога из-за высокого риска вторичного сморщивания почек.

7. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Геморрагический синдром, одно из частых проявлений ДСТ, характеризуется ранним дебютом, рецидивирующим течением и разнообразием клинических проявлений. Диагностическим критерием ДСТ можно считать само наличие геморрагических, реже тромботических проявлений на момент осмотра или в анамнезе. Для иллюстрации характера геморрагического синдрома у детей с ДСТ приводим наблюдения А.В. Суворовой (табл. 2) [6].

7.1. Особенности нарушений в системе гемостаза и течения расстройств менструаций

Предположить наличие у девочки фоновой ДСТ следует при выявлении следующих особенностей: расстройства менструаций с момента менархе или спустя 6 месяцев после периода нормального менструального цикла, геморрагических проявлений с микроциркуляторным типом кровоточивости и носительства мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбозу. Расстройства менструаций в пубертатном периоде представляют собой одну из наиболее частых форм манифестации ДСТ. При преобладании нарушений формирования элементов СТ мозга и краниальных сосудов наблюдаются характерные проявления гипоталамической дисфункции и расстройство по типу олигоменореи. При преимущественном повреждении звеньев системы гемостаза — маточные кровотечения пубертатного периода, дисменорея [6, 15].

Висцеральные: эхографические отклонения в размерах гонад, гипоплазия матки, уменьшение

Таблица 2

Клиническая характеристика геморрагического синдрома у детей с дисплазией соединительной ткани

Клинические проявления	Количество больных	%
Носовые кровотечения продолжительностью до трех часов	287	88,0
Носовые кровотечения продолжительностью более трех часов	6	1,8
Кровотечения из десен	6	1,8
Меноррагии	13	4,0
Кровотечения из лунки удаленного зуба	4	1,2
Микрогематурия	37	11,4
Контактные кровотечения при эндоскопии	3	0,9
Длительные кровотечения при ранениях языка	2	0,6
Послеоперационный гемоторакс после торакопластики	4	1,2
Петехии и экхимозы	164	50,5
Кровоизлияния в склеру	4	1,2
Гематомы	10	3,0
Гемартрозы	3	0,9
Значительные кровопотери во время операций	2	0,6

размеров или мультикистозные изменения в яичниках, изменения параметров репродуктивных гормонов (пролактин, ЛГ, ФСГ, эстрадиол) и кортизола.

Лабораторные: наличие изменений морфометрических характеристик тромбоцитов и эритроцитов (анизоцитоз), уменьшение или увеличение агрегационной функции тромбоцитов; признаки полиглобулии, повышение уровня гомоцистеина, наличие антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта, изменение уровня антигена фактора Виллебранда или его ингибитора, снижение содержания фибриногена; макро- и микроэлементов (кальций, магний, цинк, селен) в сыворотке крови, изменения показателей метаболизма СТ (оксипролин сыворотки, общий и свободный оксипролин в суточной моче, фибронектин плазмы, гликозаминогликаны, уроновые кислоты в моче и сыворотке).

Особенности течения расстройств ритма менструаций на фоне дисплазии соединительной ткани

Вторичная аменорея и олигоменорея характеризуется отсутствием самостоятельных менструаций свыше 6 месяцев после периода нормального менструального цикла или редкими (более 40 дней) и/или скудными менструациями, дефицитом секреции гонадотропинов, гиперпролактинемией, признаками яичниковой недостаточности, нарушением ритма секреции кортизола, ТТГ, свободного Т4.

Маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП). Кровотечения, возникшие менее чем через 21 день или продолжающиеся более 7 дней, с общей кровопотерей более 80 мл, характеризуются затяжным течением с частыми рецидивами.

МКПП гиперэстрогенной формы: концентрация эстрадиола превышает норму в 1,5 раза, объем матки нормальный или несколько больше нормы,

шейка увеличена, объем яичников больше нормы с асимметрией, толщина эндометрия до 15 мм, концентрация ЛГ значительно превышает нормальные показатели при уровне ФСГ на верхней границе нормы, концентрация кортизола снижена.

Гипоэстрогенный вариант: уменьшение размеров тела и шейки матки, умеренное утолщение эндометрия до 10 мм, множественные мелкокистозные включения в обоих яичниках по данным эхографии (3–6 мм). Нормоэстрогенный тип: уменьшение матки, увеличение размеров яичников с мелкокистозными включениями, эстрадиол сыворотки крови ниже нормы, незначительное повышение ЛГ. Концентрации пролактина, тестостерона и ФСГ нормальные. При легкой форме дисменореи преобладание смешанного и парасимпатического варианта ВД на фоне отсутствия отклонений гормонального статуса.

Алгоритм диагностики нарушений в системе репродукции и гемостаза у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани

Физикальное обследование и оценка ФР и полового созревания; оценка гормонального статуса (ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ДГЭА-С, 17-гидроксипрогестерона, ПРЛ, ТТГ, свободного тироксина, антител к тиреопероксидазе, тестостерона, кортизола в сыворотке крови); УЗИ органов малого таза, молочных и щитовидной желез; УЗДГ экстра- и интракраниальных церебральных сосудов; УЗИ почек, надпочечников и внутренних органов; ЭКГ, ЭхоКГ; клинический анализ крови; оценка функции тромбоцитов; коагулограмма: АПТВ, протромбиновое, тромбиновое время, концентрация фибриногена, уровень растворимого фибрина в плазме по ортофенантролиновому тесту, активность анти-тромбина III, нарушения в системе протеина С,

уровень плазминогена; определение концентрации гомоцистеина в плазме; определение маркеров повреждения эндотелия сосудов (фактор Виллебранда, эндотелин); ПЦР-диагностика генетических дефектов, способных вызвать тромбозы: плазменного гемостаза — наличие мутации Leiden (G1691), протромбина G 20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR (C677T), фибринолиза — PAI-1 (675 5G/4G)).

7.2. Рекомендации по ведению девочек с расстройствами менструаций

Наблюдение девочек с ДСТ гинекологом с момента установления факторов риска по нарушению функции репродуктивной системы. Кратность наблюдения — не реже 1 раза в 3 месяца. Консультация гематолога не реже 2 раз в год. Контроль медикаментозной коррекции нарушений репродуктивной функции и результатов функциональных методов 1 раз в 3 месяца.

Комплексная медикаментозная коррекция нарушений

При гипоагрегации тромбоцитов — препараты, улучшающие их функцию: троксерутин⁵ 0,3 г 3 раза в сутки; аскорбиновая кислота 0,05 г 3 раза в сутки во время менструации или при носовых, десневых кровотечениях. При венозных нарушениях — вентоники (детралекс⁵ 600 мг 1 раз в сутки 30 дней). Антиоксиданты: витамин Е 100 мг 3 раза в сутки 30–45 дней, витамин А (аевит) 1 капсула 2 раза в сутки 30 дней, карнитина хлорид 2 раза в сутки 30 дней.

Стимуляция коллагенообразования: аскорбиновая кислота 0,05 г 3 раза в сутки (при отсутствии оксалатурии) или троксерутин 0,3 г 3 раза/сутки; витамины (тиамин 0,1 г 3 раза в сутки внутрь, пиридоксин 80 мг 3 раза в сутки, цианокобаламин 100 мкг через день 30 дней внутрь); при гипомagneмии — препараты магния (магния лактат/пиридоксин внутрь по 1 табл. 3 раза, магнерот⁶ 500 мг 3 раза в сутки 3 мес.); при дефиците цинка — цинкит⁴ 44 мг 1 раз в сутки, снижении селена — селен форте⁴ 800 мг 1 раз 30 дней. При нормальном или незначительном снижении уровня эстрадиола в отсутствие преобладания ЛГ над ФСГ (индекс ЛГ/ФСГ менее 2) дидрогестерон⁶ 10 мг внутрь. При выраженной гипострогении, как и при абсолютной гиперэстрогении и индексе ЛГ/ФСГ > 2–2,5, — этинилэстрадиол/гестоден⁶ внутрь 20 мкг/75 мкг 1 раз в сутки с 1-го по 21-й день менструального цикла до 6 месяцев или этинилэстрадиол/дезогестрел внутрь 20 мкг/150 мкг 1 раз в сутки с 1-го по 21-й день менструального цикла до 6 месяцев. При гиперпролактинемии каберголин⁵ внутрь 0,125 мг 2 раза в неделю до 6 месяцев [15], препарат растительного происхождения

ременс⁴ 15–30 капель 2 раза в сутки до 3 месяцев [23, 52]. При гипоталамическом синдроме пубертатного периода — ноотропы (пираретам 30 дней, глицин 100 мг 3 раза в сутки 3 мес.).

8. НЕРВНАЯ СИСТЕМА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

8.1. Особенности сосудистых заболеваний нервной системы у детей с дисплазией соединительной ткани

Предположить наличие сосудистых заболеваний нервной системы (НС) на фоне ДСТ следует при выявлении следующих особенностей: дебют болезни в детстве, наличие фенотипических признаков ДСТ, выявление вариантов строения магистральных сосудов головного и спинного мозга (гипоплазия позвоночных артерий (ПА), передних или задних соединительных артерий, обнаружение передней или задней трифуркации сонных артерий, персистирования примитивных артерий, патологическая извитость, петлеобразование брахиоцефальных сосудов), носительство мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбозу или к геморрагическим проявлениям. Имеются данные, что у пациентов с ДСТ чаще, чем в популяции, выявляются расслаивающаяся аневризма аорты, диссекция торакального отдела аорты, церебральных сосудов. При диссекции торакального отдела аорты или аневризмы может развиваться ишемический инсульт спинного мозга. У детей и подростков одной из причин ишемического инсульта является аорто-цервикальная артериопатия, в генезе которой важную роль играет диссекция цервикальных сосудов [30, 49].

Особенности диагностики сосудистых заболеваний нервной системы

Анализ родословной: выявление у родственников больного факторов риска развития тромбоза и геморрагических проявлений (наличие в анамнезе ишемического инсульта, инфаркта миокарда, тромбоэмболических осложнений, тромбозов сосудов нижних конечностей) или субарахноидального кровоизлияния, геморрагического инсульта.

Анамнез жизни: перинатальные поражения ЦНС и травмы, неонатальная желтуха, дерматит, экзема, крапивница, заболевания МВС, хронические заболевания ЛОР-органов и органов дыхания; ПМК или пороки сердечных клапанов, варикозное расширение вен нижних конечностей и малого таза, проявления ВД, ДБТ, холецистит, панкреатит, пиелонефрит, дисфункция щитовидной железы; сколиоз, деформации ГК, ангиопатия сетчатки; нарушения менструального цикла.

Клинико-инструментальные данные: результаты УЗИ магистральных сосудов головного

и спинного мозга; МРТ и спиральной КТ в сосудистом режиме, свидетельствующие о наличии неблагоприятного варианта развития сосудов каротидного и вертебрально-базилярного бассейнов. Данные осмотра глазного дна, указывающие на наличие ангиопатии сетчатки. Результаты ЭхоКГ, суточного мониторирования ЭКГ и АД, свидетельствующие о МАС, ассоциированных с ДСТ, нарушениях ритма, проводимости сердца.

Лабораторные данные: изменения морфометрических характеристик тромбоцитов и эритроцитов (анизоцитоз); повышение уровня гомоцистеина, наличие антител к фосфолипидам, изменение уровня антигена фактора Виллебранда и его ингибитора; изменения в биохимическом анализе крови: макро- и микроэлементы (кальций, магний, цинк, селен), активность КФК, изменения показателей метаболизма СТ (оксипролин сыворотки крови, общий и свободный оксипролин в суточной моче, фибронектин плазмы) [46].

Алгоритм диагностики сосудистых заболеваний НС на фоне ДСТ: неврологический осмотр, оценка ФР; УЗДГ магистральных сосудов головного мозга; МРТ и спиральная КТ в сосудистом режиме для выявления вариантов строения и аномалий магистральных сосудов. При необходимости — проведение панангиографии; консультация окулиста, нейрохирурга; УЗДГ сосудов нижних конечностей; УЗИ брюшной полости, почек и надпочечников; ЭКГ, ЭхоКГ; клинический анализ крови с указанием количества и качества эритроцитов, тромбоцитов; оценка функции тромбоцитов с использованием пристеночных (коллаген) и контактных (АДФ, адреналин) агрегантов; коагулограмма (АПТВ, протромбиновый тест, тромбиновое время, концентрация фибриногена, уровень растворимого фибрина в плазме, активность антитромбина III, нарушения в системе протеина C, уровень плазминогена); определение концентрации гомоцистеина в плазме крови; маркеров повреждения эндотелия сосудов (фактор Виллебранда, эндотелин); диагностика генетических полиморфизмов, предрасполагающих к тромбозам (плазменного гемостаза — мутации Leiden (G1691), протромбина G20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T), фибринолиза — PAI-1 (675 5G/4G) [61, 62].

8.2. Рекомендации по ведению детей с сосудистыми заболеваниями нервной системы на фоне дисплазии соединительной ткани

Наблюдение пациентов с ДСТ неврологом с момента установления факторов риска развития сосудистого заболевания головного мозга. Кратность наблюдения — не реже 1 раза в 3 месяца.

Комплексная медикаментозная коррекция нарушений. При выявлении неблагоприятных полиморфизмов тромбофильных генов и повышении

уровня гомоцистеина сыворотки крови: фолиевая кислота не менее 3 мг в сутки или ангиовит⁴ 1 таблетка в сутки не менее 3 месяцев. При повышенной агрегации тромбоцитов — антиагреганты: тромбо-АСС⁶ (1 капсула — 50 мг 1 раз в день постоянно), пентоксифиллин⁶ по 200 мг 3 раза в день до двух месяцев с оценкой коагулограммы и функции тромбоцитов. Применяется патогенетическая терапия для улучшения обмена коллагена. Антиоксиданты: витамин Е 100 мг 3 раза в сутки 30–45 дней, витамин А (аевит) 1 капсула 2 раза в сутки 30 дней, карнитина хлорид 1,0 2 раза в сутки 30 дней, нейромультивит⁴ 1 драже в день 1 месяц, адаптол⁶ по 500 мг 2 раза в день 1 месяц, когитум³ по 1 ампуле *per os* 2 раза в день 1 месяц. При гипомagneмнии — препараты магния (магния лактат/пиридоксин внутрь по 1 табл. 3 раза, при дефиците цинка — цинкит 44 мг 1 раз в сутки, снижении селена (селен форте 800 мг 1 раз в сутки 30 дней).

При развитии ишемического инсульта показаны вазоактивные препараты (кавинтон⁶, пентоксифиллин⁶) при отсутствии противопоказаний и нейропротекторные препараты (мексидол⁶, цераксон⁶, глиатилин²) внутривенно, курс 10–15 инъекций. При обнаружении артериальной аневризмы или артериовенозной мальформации — консультация нейрохирурга.

Дополнительные рекомендации пациентам с сосудистыми заболеваниями головного мозга на фоне ДСТ: закаливание, коррекция осанки, климатолечение, лечебная ходьба, применение минеральной воды с повышенным содержанием магния, кальция, селена. Оздоровительные мероприятия: диета и нормализация МТ; утренняя гимнастика, бесконтактные динамические нагрузки (плавание, ходьба, велосипед, настольный теннис); санаторно-курортное лечение с использованием физиотерапии, массажа и бальнеологического лечения.

9. ОРГАНЫ ОПОРЫ И ДВИЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

9.1. Особенности ортопедической патологии у детей с ДСТ

Предположить наличие у ребенка с патологией опорно-двигательного аппарата сопутствующей ДСТ следует при выявлении следующих изменений.

Анализ родословной: семейная сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ, остеохондроза, деформирующего артроза.

Анамнез жизни: родовая травма ШОП, врожденная дисплазия тазобедренных суставов.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, выявляемые у ребенка с ортопедической патологией

Внешние: астеническое телосложение, снижение мышечного тонуса верхних и нижних конечно-

стей, диспластические изменения в шейном отделе позвоночника, проявления остеохондропатии грудного отдела позвоночника, сколиоз, деформация грудной клетки, плоскостопие, диспластическая нестабильность коленных суставов, вальгусное отклонение ($10-15^\circ$) и внутренняя ротация голени (до 20°), плосковальгусная установка стоп, гипермобильность суставов.

Висцеральные: шейный отдел позвоночника (ШОП): подвывих С1–С2, ротация С2, сглаженность или отсутствие лордоза, в старшем возрасте — кифоз, в 30 % — конкresценция С2–С3, обызвествление мембраны задней дуги атланта (аномалия Киммерли), седловидная деформация боковых масс атланта, платиспондилия. Грудной отдел по рентгенограммам и данным МРТ: кифозирование, клиновидная деформация тел Th6–Th9, сужение межпозвонковых промежутков, субхондральное склерозирование и сколиозирование. В поясничном отделе у 10–15 % детей находят незаращение задних дуг L5–S1, аномалии тропизма, гиперэкстензию крестца. Достаточно рано (9–11 лет) выявляются начальные признаки сколиоза, деформации грудной клетки. У всех детей отмечаются деформации стоп — врожденная косолапость, плосковальгусные стопы. У девочек в пубертатном периоде на фоне продольно-поперечного плоскостопия формируются признаки вальгусной деформации I пальца стоп. При ортопедической патологии всегда имеется сопутствующая патология сердца, выявляемая по данным ЭхоКГ. УЗДГ сосудов в половине случаев выявляет асимметрию кровотока по магистральным артериям с преобладанием венозной гипертензии.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста

Младший школьный возраст (8–10 лет). Наиболее частые жалобы: боли в голове, шейном и грудном отделах позвоночника и животе. Основные клинические находки: сколиотическая осанка из-за асимметричного мышечного тонуса, усиленный кифоз грудного отдела позвоночника, очаговая миофиксация на уровне среднегрудного отдела позвоночника и кранио-цервикального перехода, болезненность при пальпации паравerteбральных мышц, выраженная плосковальгусная деформация стоп. Рентгенографические данные: спондилоартроз на уровне С1–С2, седловидная деформация боковых масс атланта, незаращение задней дуги, аномалия Киммерли.

Пубертатный возраст. Появляются структурные изменения на уровне позвоночника, крупных суставов. Клинически отмечается сколиотическая деформация позвоночника, деформация грудной клетки (чаще воронкообразная), признаки остеохондропатии

позвоночника. Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночно-двигательных сегментах принимают распространенный характер (не только в ШОП, но и на уровне грудного и поясничного отделов). Отмечается спондилоартроз С1–С2, незаращение задних дуг С1, S1, люмбализация или сакрализация в пояснично-крестцовом переходе, грыжи Шморля, нестабильность L2–L3; декомпенсированная форма плосковальгусной деформации стоп и коленных суставов приводят к функциональным нарушениям суставов нижних конечностей. У девочек в этом возрасте развивается вальгусная деформация первых пальцев стоп.

Особенности течения ортопедических заболеваний на фоне дисплазии соединительной ткани

Диспластические изменения ШОП. Начальные проявления уже в 5–7 лет. При интенсивных темпах роста ребенок предъявляет жалобы на частые головные боли, утомляемость. Родители отмечают нарушение осанки, неправильную постановку стоп.

Анализ родословной выявляет сегрегацию главных фенотипических признаков ДСТ, остеохондроза, деформирующего артроза. Клинически ограничен объем движений в шейном отделе позвоночника (до 60°), пальпаторно определяется боль на уровне мышц воротниковой зоны и затылочных мышц. Отмечается асимметрия мышечного тонуса, нарушенная осанка, разновеликость конечностей. Нередко выявляется сопутствующая неврологическая патология (сегментарная недостаточность на уровне ШОП, гипоксические изменения ЦНС и др.).

Деформация грудной клетки (воронкообразная, килевидная). Начальные проявления в возрасте 3–5 лет, жалоб нет. Внешние косметические дефекты после 7–10 лет сопровождаются рецидивирующими бронхитами, изменением функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, деформациями позвоночника.

Сколиоз. Чаще бывает у девочек в возрасте 12–13 лет. В короткие сроки нарастает деформация позвоночника в грудном и поясничном отделах. При комплексном обследовании выявляют патологию со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, МВС, зубочелюстные аномалии, патологию стоп. При отсутствии этапного лечения диспластические изменения организма переходят в декомпенсированную стадию, требующую оперативного лечения.

Плоскостопие. В раннем возрасте выявляется плосковальгусная стопа за счет слабости икроножных мышц, снижения их сократительной функции. Лечение требует комплексного подхода, так как только местное воздействие на стопы эффекта не дает [27, 36].

Результаты исследования шейного отдела позвоночника и минеральной плотности костной ткани

Рентгенологически у детей с ДСТ в $\frac{1}{4}$ случаев выявляют подвывих С1–С2 и гипоплазию С1 (25,0 и 0 %), почти у половины обследованных диагностируют нестабильность ШОП (46,0 и 0 %) и нарушение статики по типу кифоза и/или сколиоза (40,4 и 0 %). Значимо чаще наблюдают гипоплазию зубовидного отростка С2 (11,5 и 0 %) и аномалию Киммерли — (9,6 и 0 %). Достоверной взаимосвязи между частотой встречаемости головных болей, характером рентгенографических изменений ШОП и выраженностью ДСТ не выявлено. По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (остеоденситометрии) в двух зонах (поясничный отдел позвоночника и весь скелет), нарушения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у детей с ДСТ чаще выявлялись в поясничных позвонках, отражающих состояние минерального обмена в губчатой костной ткани. Данный показатель в рамках метода является более чувствительным. Снижение МПКТ значительнее — 1STD отмечено у 52,8 % детей с ДСТ и 16,7 % детей группы сравнения (различия значимы), существенных половых различий не получено. У трети обследованных детей снижение МПКТ соответствовало остеопорозу. Детей с МПКТ ниже возрастных референтных нормативов было 88,9 и 58,3 % соответственно, что также значимо. МПКТ всего скелета отражает плотность трубчатых костей, переломы которых чаще встречаются у детей. Снижение МПКТ во всем скелете выявлено у 38,9 % пациентов. Процент снижения МПКТ всего скелета ниже, чем в поясничных позвонках, так как плотность трубчатых костей более высокая. Соответственно, данный показатель является менее чувствительным. У детей с ДСТ показатели МПКТ всех отделов скелета с очень высокой значимостью ниже, чем в группе сравнения [7].

9.2. Особенности течения ревматических заболеваний

Ревматические заболевания, ассоциированные с ДСТ, характеризуются частым поражением коленных и голеностопных суставов; рецидивирующим выпотом в полости суставов, приводящим к перерастяжению суставной капсулы; практическим отсутствием контрактур, функциональных и структурных нарушений в суставах при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА); склонностью к образованию бурситов лучезапястных, голеностопных суставов, подколенных кист; относительно невысокой параклинической активностью; снижением МПКТ [2, 8]. Актуальность изучения особенностей течения ревматических заболеваний

на фоне ДСТ обусловлена необходимостью проведения дифференциальной диагностики между артритом и рецидивирующими артралгиями и/или синовитами на фоне гипермобильности суставов (ГМС). Ошибочное включение последних в группу хронических артритов приводит к необоснованно агрессивному лечению, существенно ухудшающему прогноз. Кроме этого, лечение сопутствующей ДСТ оказывает положительное влияние на эффективность лечения основного заболевания.

Предположить наличие у ребенка с ревматической патологией сопутствующей ДСТ следует, если суставной синдром, протекающий по типу моно- или олигоартрита, характеризуется выраженной деформацией за счет отека и/или выпота в полость сустава при отсутствии значительных ограничений движений и болевого синдрома. На наличие сопутствующей ДСТ у ревматологического больного указывают: локальная болезненность при пальпации сустава; связь болевого синдрома или выпота с физической нагрузкой; снижение МПКТ; ГМС; рецидивирующие боли, растяжения, подвывихи и вывихи суставов; разрывы связок в анамнезе; родословная, отягощенная ранними или тяжелыми формами деформирующего артроза и/или остеохондроза; наличие в анамнезе врожденного вывиха бедра, мышечной слабости, миопии и грыж.

Анализ родословной: ранние или тяжелые формы деформирующего артроза и/или остеохондроза; снижение МПКТ.

Острая и хроническая суставная или скелетно-мышечная боль у детей с ДСТ требует исключения в первую очередь заболеваний суставов — ЮРА, спондилоартритов, SEA-синдрома, реактивных артритов.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, выявляемые у ребенка с патологией суставов

Внешние: ГМС, готическое небо, аномалии роста зубов, сандалевидная щель, повышенная растяжимость кожи, плоскостопие, хруст в суставах, сколиоз, подвывихи суставов, геморрагический синдром.

Висцеральные: пролапсы клапанов сердца, патологическая извитость или гипоплазия внутренней сонной артерии, позвоночных артерий, нефроптоз, миопия, снижение МПКТ.

Лабораторные: у детей с ГМС при реактивном артрите выявлено повышение уровня оксипролина в моче, снижение содержания внутриклеточного магния, повышение С- и N-концевых телопептидов коллагена I типа, остеокальцина. В остальном изменения при четко очерченных нозологических формах артритов соответствуют степени активности процесса и нозологической форме.

Алгоритм диагностики ревматических заболеваний на фоне ДСТ: осмотр ревматолога; клинический и биохимический анализы крови (СРБ, АСЛ-О); анализ крови на ревматоидный и антинуклеарный факторы, уровень сывороточных иммуноглобулинов; анализ крови на антитела к хламидиям, боррелиям, бактериям кишечной группы или ПЦР-диагностика; анализ мочи; анализ кала на яйца гельминтов, лямблии; УЗИ органов брюшной полости и суставов; ЭКГ, ЭхоКГ; осмотр окулиста с помощью щелевой лампы; реакция Манту; рентгенография пораженных суставов в двух проекциях; по показаниям — МРТ, КТ суставов и консультации гастроэнтеролога, невролога, кардиолога, ортопеда, ЛОР-врача, стоматолога и др. Для уточнения состояния метаболизма соединительной ткани проводят исследование крови на маркеры костной резорбции и остеосинтеза (С- и N-концевые телопептиды коллагена I типа, остеокальцин); оценивают состояние кальций-фосфорного обмена, определяя уровень общего и ионизированного кальция, активность щелочной фосфатазы, содержание общего витамина D, фосфора в сыворотке крови и др.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, выявляемые у детей с ревматической патологией

Внешние: ГМС; сколиоз, плоскостопие [44].

Висцеральные: ЭхоКГ: МАС (ПМК, ЭКХ); ЭКГ: синусовая аритмия, миграция водителя ритма, внутрижелудочковые блокады; УЗИ органов брюшной полости и почек: деформация ЖП, миопия, гиперметропия [44].

Особенности клиники ревматических заболеваний на фоне дисплазии соединительной ткани

Ювенильный ревматоидный артрит: суставной синдром протекает в большинстве случаев в виде олигоартикулярного варианта [44]; характеризуется деформацией за счет отека и/или выпота при отсутствии выраженных ограничений движений и болевого синдрома; менее выраженными структурными изменениями в суставах; дебютом в дошкольном возрасте; преимущественным поражением коленных суставов, редким вовлечением мелких суставов кистей и стоп [7]; рецидивированием выпота и образованием бурситов; относительно невысокой параклинической активностью [13]. При рентгенографическом и УЗИ-исследовании выявляются дистрофические (истончение гиалинового хряща, остеофиты) изменения [44], а в сыворотке крови — снижение содержания цинка, железа и меди на фоне повышения уровня свинца и хрома [56].

Реактивный артрит: характерно преимущественное поражение крупных суставов (тазобедрен-

ных, коленных); суставной синдром, как правило, протекает по типу моно- или олигоартрита с выраженным отеком при незначительном ограничении функции суставов; высокая частота рецидивов.

Рекомендуемые принципы ведения

При выраженной ГМС, помимо лечения основного заболевания, проводят мероприятия по укреплению мышечно-связочного аппарата: лечение ортопедического плана, назначаемое индивидуально в зависимости от патологии. Детям с ДСТ показано ограничение нагрузки, особенно на суставы нижних конечностей: поднятие тяжестей, занятия тяжелым физическим трудом, нагрузочными или травмирующими видами спорта, участия в соревнованиях, связанных с перегрузкой суставов, и т. д. Если нет ограничений, показаны ежедневные занятия ЛФК. Хороший эффект оказывает лечебное плавание. Рекомендуется ходьба на лыжах, езда на велосипеде, дозированная физическая нагрузка на велотренажерах, ходьба, туризм, бадминтон. При появлении тех или иных жалоб на фоне занятий спортом они временно прекращаются. Используется кратковременная иммобилизация и назначение НПВП в возрастной дозе. Для устранения болевого синдрома проводится физиотерапия: магнитолазер, фонофорез с гидрокортизоном, импульсная коротковолновая диатермия, амплипульс на суставы или паравертебрально, гидрокинезотерапия, массаж. С целью предупреждения посттравматического синовита детям следует запрещать играть на коленях на полу без мягкого покрытия. Дополнительно к лечению основного заболевания назначаются препараты, стабилизирующие метаболизм СТ и магниевый гомеостаз.

9.3. Рекомендации по ведению детей с ортопедической патологией

Кроме медикаментозного лечения, такие дети требуют повторных курсов реабилитации с использованием физиолечения (магнитотерапия на воротниковую зону № 10), ношение воротника Шанца с подбором индивидуального режима, курсы общего массажа № 10 (без шейного отдела позвоночника). ЛФК с инструктором и самостоятельно. Амплипульс на медиальную группу мышц голени, ношение ортопедических стелек. Показано ограничение физических нагрузок, исключение прыжков, кувырков. Обязательный осмотр ортопеда 1 раз в год, посещение бассейна, санаторно-курортное лечение.

Для детей раннего возраста необходим осмотр ортопеда с выявлением ранних проявлений ДСТ. Совместно с неврологом избирается программа ведения ребенка с включением в курсы лечения общего массажа, физиотерапии на ШОП и поясничный отделы, ношение воротника Шанца, курсы ЛФК.

В более старшем возрасте целесообразно дополнительно назначать ортопедические стельки, амплипульс на внутреннюю группу мышц голени, ношение корсетов на грудной или поясничный отделы позвоночника. В комплексном лечении широко используется магнито-, индукто- и лазеротерапия. Медикаментозная терапия должна включать препараты магния (магнеВ6¹), коррекцию биоэнергетического состояния организма (элькар², кудесан², милдронат⁴), витаминотерапию курсами не реже 2 раз в год [27, 36].

10. ЛОР-ОРГАНЫ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Предположить наличие у ребенка с заболеваниями ЛОР-органов сопутствующей ДСТ следует при выявлении следующих факторов.

Анализ родословной: семейная сегрегация главных признаков ДСТ.

Анамнез жизни: преждевременные роды, низкая МТ при рождении, ДТ при рождении более 53 см, родовая травма, искусственное или грудное вскармливание менее 6 месяцев, нарушение и позднее прорезывание зубов, позднее появление навыка хождения, раннее закрытие большого родничка, высокая частота заболеваний на первом году жизни, особенно диспепсий, ОРВИ, пищевой аллергии.

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, выявляемые у ребенка с заболеваниями ЛОР-органов

Внешние: высокое небо, мягкие, легко сворачивающиеся в трубочку ушные раковины, аномалии прикуса, ГМС, деформация ГК и позвоночника. Около половины детей с заболеваниями ЛОР-органов имеют арахнодактилию, гиперрастяжимость и истончение кожи. Кроме описанных признаков, у детей с патологией ЛОР-органов на фоне ДСТ обращает на себя внимание астеноидный тип конституции. Для детей с патологией ЛОР-органов, ассоциированной с ДСТ, характерно ФР выше среднего, дисгармоничное ФР и смещение индекса Вервека в сторону умеренной долихоморфии (> 1,25).

Для детей с марфаноподобным фенотипом характерно высокое и очень высокое ФР, макросоматический соматотип, долихоморфный тип телосложения (> 1,35).

Особенности течения патологии ЛОР-органов у детей с ДСТ. Состояние верхних отделов респираторной системы зависит от степени ее выраженности. Подавляющее число детей с I степенью выраженности ДСТ существенных изменений состояния ЛОР-органов не имеют. Особенности детей со II степенью ДСТ: затруднение носового дыхания, отечность слизистой оболочки носа, искрив-

ление носовой перегородки в хрящевом отделе, разрыхленность слизистой оболочки ротоглоточной области, из заболеваний и патологических состояний — вазомоторный и аллергический ринит и гипертрофия небных миндалин. Характерные изменения для детей с III степенью выраженности ДСТ: неправильная форма наружного носа, синюшный оттенок слизистой оболочки полости носа, гипертрофия аденоидов II–III степени, повышенная сухость слизистой ротоглотки, гипертрофия небных миндалин II–III степени, полипозные разрастания слизистой носа. Каждый второй ребенок имеет аденоидит и хронический тонзиллит. По данным А.В. Суворовой, 90 % детей с ДСТ страдают носовыми кровотечениями [6].

Существенными закономерностями развития ДСТ у детей с патологией ЛОР-органов являются нарастание клинико-функциональных и метаболических изменений по мере увеличения степени диспластических процессов с угрозой формирования хронической патологии, что обуславливает необходимость разработки организационных мероприятий, направленных на диагностику, прогноз, коррекцию ДСТ и социальную адаптацию у данной категории детей.

10.1. Алгоритмы диагностики и наблюдения детей с патологией ЛОР-органов на фоне дисплазии соединительной ткани

I этап. Врач-педиатр. Лечебная тактика при заболеваниях ЛОР-органов: наблюдение ЛОР-врача 1 раз в 6 месяцев с целью ранней диагностики хронической патологии; применение растительных адаптогенов в весенне-осенний период; дыхательная гимнастика; массаж точек выхода лицевого нерва; проведение курсов массажа, ЛФК, закаливающих процедур, занятия в секциях с контролируемой, постепенно увеличивающейся физической нагрузкой. После обследования на I этапе на II этап направляются дети с диагнозом ДСТ для клинико-инструментального обследования и уточнения тяжести.

II этап. Специалисты узкого профиля. Осуществляются по рекомендации педиатра: обязательная консультация ЛОР-врача с проведением эндоскопического обследования, аудиометрии, непрямой ларингоскопии, исследования вкусовой функции языка, определением обонятельной функции носа и двигательной активности цилиарного аппарата; осмотры специалистов: окулиста, ортопеда, стоматолога, кардиолога. Проводятся инструментальные обследования (см. часть 1 рекомендаций).

10.2. Рекомендуемая тактика ведения детей с заболеваниями ЛОР-органов

Комплексная противорецидивная терапия хронических очагов инфекции: растительные адаптогены,

ингаляционная терапия с использованием водно-солевых растворов, промывание лакун и массаж небных миндалин и барабанных перепонок, продувание слуховых труб, эндауральное введение препаратов (трипсин⁴, химотрипсин⁶, по показаниям адреналин, дексаметазон², гидрокортизон²); санация хронических отитов (эпи- и мезотимпанитов), преаурикулярных свищей. Показаны препараты магния. Коррекция биоэнергетического состояния организма (элькар², кудесан², милдронат⁴) и витаминотерапия курсами не реже двух раз в год. Стабилизаторы синтеза коллагена. Магнито-, индукто- и лазеротерапия для улучшения питания хрящевой ткани. Регулярные (3–4 раза в неделю) дозированные физические тренировки, курсы лечебного массажа (15–20 сеансов не менее трех раз в год), закаливающие процедуры.

11. ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ АППАРАТ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

11.1. Аномалии развития и деформации челюстно-лицевой области у детей на фоне дисплазии соединительной ткани

Предположить наличие у ребенка с патологией челюстно-лицевой области (ЧЛЮ) ДСТ следует при выявлении следующих особенностей течения основного заболевания.

Анализ родословной: сегрегация главных фенотипических признаков ДСТ в семьях детей с аномалиями развития и деформациями ЧЛЮ.

Анамнез жизни: высокая частота внутриутробных инфекций (20,6 %), ранних (21,9 %) и поздних (24,7 %) тяжелых гестозов первого триместра у беременных, асфиксия в родах (17,1 %). У детей с приобретенными деформациями ЧЛЮ в 38,5 % случаев наблюдались быстрые и стремительные роды [20].

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани у детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области

Жалобы на боли различной локализации и повышенную утомляемость, степень выраженности которых нарастает к 9–13 и особенно к 14–17 годам.

Анализ родословной: сегрегация признаков ДСТ в семьях детей с аномалиями развития и деформациями ЧЛЮ.

Внешние: высокое готическое небо, патология прикуса, сверхкомплектные зубы, мягкие ушные раковины, тонкая и/или умеренно растяжимая кожа и келоидные рубцы.

Висцеральные: деформации ГК (чаще — воронкообразная), нижних конечностей; сколиоз; ГМС; плоскостопие; плосковальгусная установка стоп; ПМК; гипотония мышц; патология органов зрения.

Особенности макро- и микроциркуляции в ЧЛЮ у детей с аномалиями и деформациями ЧЛЮ и сопутствующей ДСТ: тенденция к гипотонии и преобладание парасимпатической вегетативной регуляции; повышенная растяжимость сосудистой стенки; косвенные признаки местной тканевой гипоксии у пациентов младшей возрастной группы.

Лабораторные: повышение показателей синтеза и распада коллагена до лечения и тенденция к их нормализации после курса комплексной терапии. Так, у 72,2 % детей с аномалиями и деформациями ЧЛЮ и ДСТ тяжелой степени тяжести уровень остеокальцина, а у 83,3 % b-crosslaps теста превышал максимальную норму. После лечения у всех больных отмечено диагностически значимое снижение этих показателей [3, 4, 37].

Особенности клинического течения аномалий развития и деформаций челюстно-лицевой области у детей на фоне дисплазии соединительной ткани

Отсутствие в анамнезе ребенка с анкилозом височно-нижнечелюстного сустава и/или нижней микрогнатией факторов, способствующих формированию деформации ЧЛЮ; неудовлетворительное заживление послеоперационной раны (вторичным натяжением) при технически правильно проведенной операции; формирование патологических послеоперационных рубцов (келоидные рубцы, атрофические рубцы) или послеоперационных изъянов неба; наличие специфических маркеров ДСТ со стороны ЧЛЮ: высокое готическое небо, патология прикуса, сверхкомплектные зубы, мягкие, легко сворачивающиеся в трубочку ушные раковины, тонкая кожа с тенденцией к гиперрастяжимости и келоидные рубцы; выявление признаков нарушения макро- и микроциркуляции в ЧЛЮ, проявляющихся тенденцией к гипотонии, преобладанием парасимпатической вегетативной регуляции, повышенной растяжимостью сосудистой стенки. У 75,3 % детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями ЧЛЮ наблюдается сопутствующая ДСТ тяжелой и средней степени [1, 26], что диктует целесообразность ее своевременной диагностики и оценки степени тяжести. Обследование должно быть проведено не менее чем за 6–8 месяцев до планируемого хирургического вмешательства.

Пациенты с врожденной расщелиной неба по сравнению с больными других групп имеют достоверно более выраженную ДСТ. Вторую по частоте встречаемости и выраженности ДСТ группу составляют больные с синдромами I–II жаберных дуг, третью — дети с врожденной расщелиной верхней губы и неба. Наиболее часто тяжелое и среднетяжелое течение ДСТ отмечено в группах детей

5–8 и 14–18 лет. У больных 5–8 лет с ВРВГН выявлена достоверно более тяжелая сопутствующая ДСТ, чем у пациентов 1–4 лет, что подтверждает целесообразность начала хирургического лечения пациентов с данной патологией в более раннем детском возрасте. У детей с приобретенными деформациями ЧЛО отмечено увеличение проявлений ДСТ с возрастом, особенно в возрасте 14–17 лет.

Рекомендации по ведению детей с патологией челюстно-лицевой области на фоне дисплазии соединительной ткани

При планировании реконструктивно-восстановительного лечения детей с тяжелой врожденной и приобретенной патологией челюстно-лицевой области (врожденная расщелина неба, врожденная расщелина верхней губы и неба, анкилозы височно-нижнечелюстного сустава и/или нижняя микрогнатия, синдром I–II жаберных дуг) следует учитывать наличие и степень выраженности ДСТ, возраст и показатели физического развития больного ребенка, а также данные гемоциркуляции ЧЛО. Обследование должно быть проведено за 6–8 месяцев до планируемого хирургического вмешательства. В этом случае проведенная медикаментозная коррекция позволяет достичь стабилизации обмена коллагена в организме и подготовить пациента к очередной реконструктивной операции. Раннее назначение в послеоперационном периоде медикаментозной коррекции сопутствующей ДСТ при формирующихся гипертрофических рубцах позволяет достичь формирования нормотрофического рубца и улучшить соматическое состояние больного. Высокая частота встречаемости тяжелых форм ДСТ, выраженная задержка показателей ФР детей с аномалиями и приобретенными деформациями ЧЛО, снижение компенсаторных возможностей организма в возрасте 5–8 и 14–17 лет свидетельствуют о целесообразности выполнения уранопластики в возрасте до 4 лет, а этапных операций у детей с деформациями ЧЛО — в возрасте 9–13 лет.

Для профилактики образования патологических рубцов у больных с патологией ЧЛО дополнительно рекомендуются:

- вазоактивные препараты и витамины для улучшения микроциркуляции и уменьшения гипоксии тканей (трентал, витамин С, витамин Е);
- увлажняющие и антисептические силиконовые гелевые раневые покрытия, защищающие рубец от внешних раздражителей и снижающие риск инфицирования;
- препараты, улучшающие обменные процессы и биоэнергетическое состояние организма (лецитин, дрожжи с янтарной кислотой, элькар, кудесан, кудевит);

- макро- (кальций, фосфор, магний, калий, железо) и микроэлементы (Mg, Mn, Zn, Se), витамины (С, Е, РР, группы В), повышающие резистентность тканей и оптимизирующие метаболизм коллагена.

Для местного лечения у оперированных детей с аномалиями развития и деформациями ЧЛО на фоне сопутствующей ДСТ целесообразно использовать солкосерил, который в раннем послеоперационном периоде назначается в виде геля, а после появления свежих грануляций — в виде мази. По показаниям можно использовать дентальную адгезивную пасту, уменьшающую тканевую гипоксию, ускоряющую процесс заживления и осуществляющую защиту раны от механических и химических повреждений в течение 3–5 часов.

Согласно нашему опыту, у больных с косметическими и/или функциональными недостатками ЧЛО, особенно на фоне сопутствующей ДСТ, нередко встречаются невротические, депрессивные либо аффективные нарушения. Учитывая данное обстоятельство, а также предстоящее нередко длительное этапное хирургическое лечение патологии ЧЛО, требующее большого психологического напряжения всех членов семьи, таким больным, а также их родителям показана семейная психотерапия.

11.2. Особенности течения стоматологических заболеваний у подростков с дисплазией соединительной ткани

Особенности течения: отсутствие видимых нарушений, скрытое течение и наличие в анамнезе преимущественного поражения структуры одного из элементов жевательного аппарата, сочетанные нарушения, комплексные взаимно отягощающие нарушения; несоответствие стоматологического статуса характеру жалоб, эстетические и функциональные признаки, морфологическая и функциональная асимметрия различной степени выраженности, нетипичное и прогрессивное течение стоматологической патологии, высокая частота нарушений окклюзии, прикуса, снижения межальвеолярного расстояния.

Стоматологические проявления, сопровождающие ДСТ у подростков: черепно-челюстные и зубочелюстные аномалии (дизморфии мозгового и лицевого скелета; дистальный, глубокий, ортогнатический, прямой прикусы, сочетанные нарушения прикуса; тремы, диастемы, скученность зубов; аномалии прикрепления слизистой оболочки рта и языка; мелкое преддверье рта; десквамативный гингивит; географический язык; плоское, высокое, готическое небо). Характерны заболевания пародонта; дефекты зубных рядов за счет адентии/гиподонтии или олигодонтии третьих моляров, премоляров, реже — резцов, клыков. Нередко встреча-

ется дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц (гипотония, парафункции); некариозные поражения (первичные, вторичные), нарушения прорезывания зубов, ретенция, молочные, сверхкомплектные зубы, кариес, нарушение гигиены полости рта и микроциркуляции. Наблюдаются дефекты прорезывания, дистопия, ретенция зубов. Встречаются сверхкомплектные зубы, молочные зубы в постоянном прикусе, изменения размера (макро-, микродонтия), цвета («крапчатые», «снежные вершины», «опалесцирующие», «голубые», «янтарные», коричневые, серые), формы (чаще — сложная форма коронковых частей, корней, каналов, реже — недоразвитие), структуры (гипоплазия, эрозия, вдавления, полосы, крошащиеся, стертость, трещины, скол) зубов. Выявляются особенности течения мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц.

Подростки с ДСТ отличаются сочетанной стоматологической патологией, сопровождающейся хроническим болевым синдромом. Характерными жалобами являются щелканье, заклинивание, вывихи, подвывихи челюсти, болезненный спазм жевательных мышц (латеральной крыловидной, височной, жевательной). Часто мышечно-суставная дисфункция височно-нижнечелюстного сустава у подростков с ДСТ протекает с болевым синдромом, развивается на фоне зубочелюстных аномалий, гипотонии жевательной мускулатуры, синдрома прорезывания третьих моляров и скелетно-мышечных нарушений. Мышечно-суставная дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, развившаяся на фоне аномалий прикуса в сочетании с нарушениями опорно-двигательного аппарата и психофизиологическими особенностями подростка с ДСТ, сопровождается парафункциями (непроизвольные движения нижней челюсти относительно верхней, неправильное положение языка, нарушение глотания). Возможны клинические варианты скрытого течения или ранее перенесенной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, когда определяются аускультативные шумы в суставе (щелчок, шум песка, крепитация). Синдром дисфункции височно-нижнечелюстного сустава может наблюдаться при снижении межальвеолярного расстояния (прикуса), вторичных деформациях окклюзии, парафункциях [20].

Наиболее частые проявления дисплазии соединительной ткани, сопровождающие стоматологические заболевания у подростка

Внешние: астеническое телосложение, нарушение осанки, патология стоп; долихоцефалический, мезоцефалический типы мозгового скелета, выпуклый, прямой, реже вогнутый типы профиля лица. Особенности эстетических (фотографических) па-

раметров — относительное увеличение ширины носа в области крыльев и носовых раковин, относительное увеличение морфологической высоты лица за счет относительного уменьшения ширины лица в областях скуловых дуг, углов нижней челюсти, относительное уменьшение подносового угла (опущение кончика носа).

Висцеральные: особенности эстетических (фотографических) параметров — относительное увеличение ширины носа в области крыльев и носовых раковин, относительное увеличение морфологической высоты лица за счет относительного уменьшения ширины лица в областях скуловых дуг, углов нижней челюсти, относительное уменьшение подносового угла (опущение кончика носа).

По данным рентгеноструктурных методов — тонкий биотип кости, дефицит костной ткани, особенно верхней челюсти, первичная адентия, морфологическая асимметрия мышечков нижней челюсти, преимущественно дистрофические процессы в пародонте, отсутствие закладки, ретенция третьих моляров, премоляров, латеральных резцов, клыков. МРТ-признаки подвывихов и вывихов головок, дислокаций дисков, остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава, аномалий, нестабильности ШОП. Нарушение доплерографических показателей гемодинамики регионального кровотока и микроциркуляции десны (нарушение трофики, нерезультативное кровоснабжение). По данным оптической топографии позвоночника, стабиллометрии, обследования стоп, заключений вертебологов — сколиозы I–II степени, плоскостопие, установка стоп, перекосы таза.

11.3. Рекомендации по ведению стоматологических заболеваний у подростков с дисплазией соединительной ткани

1. Применение расширенной диагностики комплексных и скрытых нарушений.
2. При разработке плана лечения необходимо согласовать этапы и объемы оказания стоматологического пособия с родителями пациента.
3. Составление индивидуальной программы подготовки к стоматологическому лечению, включая психологическое сопровождение, лечение хронического болевого синдрома, ортопедической подготовки к ортодонтическому лечению, назначение НПВП.
4. Разработка индивидуальных программ лечения и профилактики осложнений — стоматологических (вторичных деформаций, рецидивов зубочелюстных аномалий, мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, утраты зубов, вторичного сниженного прикуса) и общесоматических.

5. При лечении необходимо учитывать: жалобы пациента, цель посещения, степень выраженности черепно-лицевых, зубочелюстных аномалий и особенностей микроциркуляции ЧЛО, тяжесть и характер течения стоматологической патологии, выраженность ДСТ и ассоциированной с ней соматической, прежде всего сосудистой, ортопедической, гастроэнтерологической и неврологической патологии.
6. Обязательными мероприятиями являются санация очагов инфекции, разработка индивидуальной программы гигиены полости рта, включая реминерализующую, противокариозную, противовоспалительную терапию, пародонтологическое лечение, применение средств личной гигиены полости рта: бытовых ирригаторов, муссов, ополаскивателей.
7. У пациентов с выраженными скелетными признаками ДСТ, СГС необходимо функциональное лечение и профилактика дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц, определение конструктивных соотношений челюстей.
8. Необходимо предусмотреть применение способов, улучшающих кровообращение и тонус жевательных и других групп мышц (массаж, лечебная физкультура, средства натуропатии).
9. По окончании лечения обязательна разработка индивидуальных программ диспансерного наблюдения и профилактики, частоты посещений в течение года с учетом возраста, характера течения, степени тяжести стоматологических заболеваний, ДСТ и ассоциированной с ней патологии.
10. Чем тяжелее течение ДСТ и сопутствующих заболеваний, тем лаконичнее должен быть план стоматологического лечения и более радикальной схема санации зубов [50, 51, 58].

Дополнительные рекомендации по лечению подростков с дисплазией соединительной ткани

1. Всех пациентов с ДСТ необходимо направлять на консультацию к стоматологу для осмотра и стоматологического лечения.
2. Плановое посещение стоматолога следует проводить не реже 3 раз в год.
3. При наличии болевого синдрома и мышечно-суставной дисфункции ортодонтическое и ортопедическое лечение следует начинать не ранее чем через 6 месяцев после купирования болевого синдрома.
4. Пациентам с функциональными нарушениями в анамнезе необходимы регулярные занятия ЛФК для формирования и укрепления мышечного каркаса, улучшения осанки и координации. Показаны курсы общеукрепляющего массажа

не реже 3 раз в год; дозированная двигательная активность; сон на ортопедической подушке и матрасе. По показаниям рекомендуется ношение окклюзионной шины, симметричное жевание на обеих сторонах челюсти, исключение максимального открывания рта, жевания жевательной резинки, откусывания твердой пищи, длительного пребывания в стоматологическом кресле, непрерывного открывания рта более 20 минут [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более 80 лет назад академиком Александром Александровичем Богомольцем была сформулирована концепция СТ как «физиологической системы». Он всесторонне рассмотрел ее связь с реактивностью, конституцией, воспалением, иммунитетом, эндокринопатиями, регенерацией, старением и пришел к выводу, что именно функциональное состояние соединительной ткани определяет индивидуальность человека, состояние здоровья или болезнь человека и назвал ее «корнем человека... конституциональной базой организма». А.А. Богомольец понимал важность целостного подхода к пониманию больного и роли в этом СТ. «Мы стоим на правильном пути в стремлениях синтетической трактовки индивидуальных особенностей человеческого организма», — писал он. Этот методологический принцип целостности не утратил своего значения и сегодня.

При написании настоящих рекомендаций мы исходили из положения, что СТ — единая система, функционирующая как целое, несмотря на органические особенности, т. е. ДСТ всегда системное состояние с разной степенью выраженности. Надеемся, что изложенное выше убедительно доказывает это. Мы осознаем, что на основе единства диагностических подходов необходимо проведение масштабных клинических исследований с целью выявления связей между фенотипическими признаками ДСТ и нарушениями со стороны органов и систем. В данном документе, как и во многих научных работах, прослеживается идея необходимости совершенствования и согласования критериев в первую очередь клинической, фенотипической диагностики. Только на ее базе можно сформировать однородные группы для проведения дальнейших исследований, в том числе генетических.

Это могло бы послужить основой для построения классификации ДСТ с учетом состояния всех функций, осуществляемых соединительной тканью, а также прогнозировать нарушения со стороны внутренних органов, ориентируясь на внешние фенотипические признаки.

С точки зрения теории систем и системного анализа перспективной задачей научных работников (генетиков, биохимиков, патофизиологов совместно с клиницистами) может быть изучение генных сетей, регулирующих метаболические процессы в соединительной ткани различных органов. Однако на фоне сложных, недостаточно изученных генетических аспектов ДСТ выявление отдельных неблагоприятных аллельных вариантов генов на данный момент времени не определяет терапевтическую тактику и не решает проблемы предсказательной медицины.

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатели: д-р мед. наук профессор Т.И. Кадурина (Санкт-Петербург); д-р мед. наук профессор С.Ф. Гнусаев (Тверь); д-р мед. наук В.Г. Арсентьев (Санкт-Петербург).

Члены рабочей группы: доцент канд. мед. наук Л.Н. Аббакумова (Санкт-Петербург), канд. мед. наук А.В. Аксенов (Челябинск), профессор И.Л. Алимова (Смоленск), канд. мед. наук Н.С. Антонова (Таллин), доцент канд. мед. наук Ю.С. Апенченко (Тверь), канд. мед. наук М.Л. Бабаян (Москва), доцент д-р мед. наук М.В. Вершинина (Омск), канд. мед. наук А.Н. Дакуко (Омск), доцент канд. мед. наук И.И. Иванова (Тверь), доцент канд. мед. наук С.Б. Калядин (Санкт-Петербург), канд. мед. наук О.Н. Комарова (Москва), доцент канд. мед. наук А.В. Копцева (Тверь), профессор Е.Е. Краснова (Иваново), доцент д-р мед. наук Е.Г. Кудинова (Барнаул), доцент канд. мед. наук Л.В. Кузнецова (Петрозаводск), С.В. Лисицина (Москва), д-р мед. наук А.М. Мамбетова (Нальчик), доцент канд. мед. наук В.В. Мурга (Тверь), профессор Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург), профессор А.В. Суворова (Барнаул), доцент канд. мед. наук Г.А. Сидоров (Тверь), доцент канд. мед. наук Е.Е. Статовская (Санкт-Петербург), доцент канд. мед. наук В.В. Суменко (Оренбург), профессор М.Л. Чухловина (Санкт-Петербург).

Состав комитета экспертов: профессор И.А. Викторова (Омск), профессор А.Ф. Виноградов (Тверь), профессор М.Ю. Галактионова (Красноярск), доцент Н.Ю. Дендоуми (Омск), профессор Л.А. Желенина (Санкт-Петербург), профессор Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург), профессор А.С. Калмыкова (Ставрополь), профессор Р.Р. Кильдиярова (Ижевск), профессор Л.А. Кривцова (Омск), профессор С.Е. Лебедькова (Оренбург), академик РАН профессор А.И. Мартынов (Москва), профессор И.Ю. Мельникова (Санкт-Петербург), профессор З.В. Нестеренко (Санкт-Петербург), профессор Г.И. Нечаева (Омск), профессор К.И. Пше-

ничная (Санкт-Петербург), профессор М.Г. Семенов (Санкт-Петербург), профессор А.Н. Семякина (Москва), профессор Е.Л. Трисветова (Минск), профессор Е.В. Уварова (Москва), профессор А.Н. Узнова (Челябинск), профессор А.И. Хавкин (Москва), профессор В.В. Чемоданов (Иваново), профессор Н.П. Шабалов (Санкт-Петербург), доцент Н.Н. Шабалова (Санкт-Петербург), профессор А.В. Ягода (Ставрополь).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: методические рекомендации. — СПб.: СПбГПМА, 2006. [Abbakumova LN. Klinicheskie formy displazii soedinitel'noj tkani u detej: metodicheskie. Saint Petersburg: SPbGPMa; 2006. (In Russ.)]
2. Аксенов А.В. Роль изменений микроэлементного состава сыворотки крови как фактора, участвующего в формировании ювенильного артрита у детей промышленного центра Южного Урала — города Челябинска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург; 2013. [Aksenov AV. Rol' izmenenij mikrojelementnogo sostava syvorotki krovi kak faktora, uchastvujushhego v formirovanii juvenil'nogo artrita u detej, promyshlennogo centra Juzhnogo Urala — goroda Cheljabinska [dissertation]. Orenburg; 2013. (In Russ.)]
3. Антонова Н.С., Семенов М.Г., Кадурина Т.И. Особенности лечения детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области и сопутствующей дисплазией соединительной ткани // Институт стоматологии. — 2012. — Т. 54. — № 1. — С. 86–87. [Antonova NS, Semenov MG, Kadurina TI. Features of treatment of children with congenital malformations and acquired deformities of the maxillofacial area and related connective tissue dysplasia. *Institut stomatologii*. 2012;54(1):86-87. (In Russ.)]
4. Антонова Н.С. Диагностика и лечение детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области и сопутствующей дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2013. [Antonova NS. Diagnostika i lechenie detej s anomalijami razvitija i priobretionnymi deformacijami cheljustno-licevoj oblasti i sopushtvujushhej displaziej soedinitel'noj tkani [dissertation]. Saint Petersburg; 2013. (In Russ.)]
5. Апенченко Ю.С., Гнусаев С.Ф., Устинова О.К., и др. Клинико-функциональная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрия. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 42–45. [Apenchenko JuS, Gnusaev SF, Ustinova OK, et al. Clinical and

- functional characteristics of gastroesophageal reflux disease, occurring against the backdrop of connective tissue dysplasia in children. *Pediatrics*. 2013;92(4):42-45. (In Russ.)]
6. Арсентьев В.Г., Пшеничная К.И., Суворова А.В., Шабалов Н.П. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей // Педиатрия. — 2009. — Т. 88. — № 4. — С. 134–140. [Arsentev VG, Pshenichnaja KI, Suvorova AV, Shabalov NP. Klinicheskie i patogeneticheskie aspekty narushenij v sisteme gemostaza pri displazijah soedinitel'noj tkani u detej. *Pediatrics*. 2009;88(4):134-140. (In Russ.)]
 7. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. — СПб.: СпецЛит, 2015. [Arsentev VG, Baranov VS, Shabalov NP. Nasledstvennye zabolevanija soedinitel'noj tkani kak konstitucional'naja prichina poliorgannyh narushenij u detej. Saint Petersburg: SpecLit; 2015. (In Russ.)]
 8. Артамонова В.А., Захарова Ю.Н. Особенности течения реактивного артрита на фоне дисплазии соединительной ткани и ее диагностические критерии // Детская ревматология. — 1997. — № 1. — С. 10–15. [Artamonova VA, Zaharova JuN. Osobennosti techenija reaktivnogo artrita na fone displazii soedinitel'noj tkani i ee diagnosticheskie kriterii. *Detskaja revmatologija*. 1997;(1):10-15. (In Russ.)]
 9. Балдаев А.А., Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Шниткова Е.В. Острые бронхиты у детей с соединительнотканной дисплазией // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2012. — Т. 17. — № 2. — С. 56–59. [Baldaev AA, Chemodanov VV, Krasnova EE, Shnitkova EV. Acute bronchitis in children with connective tissue dysplasia. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2012;17(2):56-59. (In Russ.)]
 10. Басалаева Н.В. Клинико-патогенетические особенности формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тверь, 2013. [Basalaeva NV. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti formirovanija gastroezofageal'noj refljuksnoj bolezni u detej [dissertation]. Tver'; 2013. (In Russ.)]
 11. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Bolezni organov dyhanija u detej. Prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.)]
 12. Больбот Ю.К., Бордий Т.А., Баклунов В.В., Яковченко И.И. Рецидивирующий бронхит у детей с системной дисплазией соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Выпуск 2 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2011. — С. 264–270. [Bol'bot JuK, Bordij TA, Baklunov VV, Jakovchenko II. Recidivirujushhij bronhit u detej s sistemnoj displaziej soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy: Vypusk 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinov. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2011: 264-270. (In Russ.)]
 13. Войтович Т.Н., Долюк И.Г., Загорский С.Э. Клинико-лабораторная картина и висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани у детей и подростков с реактивными артропатиями // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Вып. 2 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2011. — С. 116–122. [Vojtovich TN, Doljuk IG, Zagorskij SE. Kliniko-laboratornaja kartina i visceral'nye priznaki displazii soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov s reaktivnymi. In: *Pediatrichekie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. Vypusk 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinov. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2011:116-122. (In Russ.)]*
 14. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: методические рекомендации для врачей / Под ред. А.И. Мартынова. — М.: ПРЕ 100, 2011. [Vyjavlenie i taktika vedenija pacientov s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani. Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej. Moscow: PRE100; 2011. (In Russ.)]
 15. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани // Гематология и трансфузиология. — 2007. — № 3. — С. 42–47. [Gladkih NN, Jagoda AV. Kliniko-patogeneticheskie aspekty izmenenij v sisteme gemostaza pri vrozhdennoj displazii soedinitel'noj tkani. *Gematologija i transfuziologija*. 2007;(3):42-47. (In Russ.)]
 16. Глухова Л.В. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2006. [Gluhova LV. Osobennosti klinicheskogo techenija i gemodinamiki почек u detej s hronicheskim pielonefritom, razvivshimsja na fone displazii soedinitel'noj tkani [dissertation]. Cheljabinsk; 2006. (In Russ.)]
 17. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — Т. 10. — № 2. С. 39–43. [Gnusaev SF, Belozеров JuM. Jehokardiograficheskie kriterii diagnostiki i klassifikacija malyh anomalij serdca u

- detej. *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika*. 1997;(3):21-27. (In Russ.)]
18. Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С., Иванова И.И., Розов Д.Н. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и признаков дисплазии соединительной ткани у детей и подростков: пособие для врачей. — М., 2004. [Gnusaev SF, Apenchenko JuS, Ivanova II, Rozov DN. Vzaimosvjaz' gastrojezofageal'nogo refljuxsa i priznakov displazii soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov: posobie dlja vrachej. Moscow; 2004. (In Russ.)]
 19. Гнусаев С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей // *Лечащий врач*. — 2010. — № 8. — С. 40–44. [Gnusaev SF. Sindrom soedinitel'notkannoju displazii serdca u detej. *Lechashhij vrach*. 2010;(8):40-44. (In Russ.)]
 20. Григорович Э.Ш. Морфофункциональная характеристика органов и тканей полости рта у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2003. [Grigorovich JeSh. Morfo-funkcional'naja harakteristika organov i tkanej polosti rta u lic s nedifferencirovannoju displaziej soedinitel'noj tkani [dissertation]. Omsk; 2003. (In Russ.)]
 21. Детская гастроэнтерология. Руководство для врачей / Под ред. Н.П. Шабалова. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-Информ, 2013. [Detskaja gastrojenterologija. Rukovodstvo dlja vrachej. Ed by N.P. Shabalova. 2nd ed. Moscow: MEDpress-Inform; 2013. (In Russ.)]
 22. Дульцева А.В. Прогностическая значимость факторов, влияющих на течение бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 2005. [Dul'ceva AV. Prognosticheskaja znachimost' faktorov, vlijajushhih na techenie bronhoobstruktivnogo sindroma u detej rannego vozrasta. [dissertation]. Stavropol'; 2005. (In Russ.)]
 23. Зиятдинова Г.М., Ниаури Д.А., Максимова А.В., и др. О нейроэндокринных взаимосвязях дисплазии соединительной ткани и заболеваниях репродуктивной системы // *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы* / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семякиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЭ 100, 2010. — С. 476–486. [Zijatdinova GM, Niauri DA, Maksimova AV, et al. O nejroendokrinnih vzaimosvjazjah displazii soedinitel'noj tkani i zabolevanijah reproduktivnoj. In: *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy*. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinov. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2010: 476-486. (In Russ.)]
 24. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С., и др. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 5. — С. 50–55. [Ivanova II, Gnusaev SF, Apenchenko JuS, et al. Features displays of diseases of the digestive tract in children with connective tissue dysplasia. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2012;11(5):50-55. (In Russ.)]
 25. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани // *Казанский медицинский журнал*. — 2007. — Т. 88. — № 5 (Приложение). С. 2–5. [Kadurina TI. Gorbunova VN. Sovremennye predstavlenija o displazii soedinitel'noj tkani. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2007;88(5) (Suppl.):2-5. (In Russ.)]
 26. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2008. — № 2. — С. 15–21. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Ocenka stepeni tjazhesti nedifferencirovannoju displazii soedinitel'noj tkani u detej. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2008;(2):15-21. (In Russ.)]
 27. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Displazija soedinitel'noj tkani: rukovodstvo dlja vrachej. Saint Petersburg: JeLBI; 2009. (In Russ.)]
 28. Калаева Г.Ю., Зайцева А.Х., Хохлова О.И., и др. Клинико-функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков // *Педиатрия*. — 2012. — Т. 91. — № 2. — С. 135–139. [Kalaeva GJu, Zajceva AH, Hohlova OI, et al. Clinical and functional manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents. *Pediatrija*. 2012;91(2):135-139. (In Russ.)]
 29. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. — М.: Информтех, 2006. [Klemenov AV. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani. Moscow: Informteh; 2006. (In Russ.)]
 30. Комарова И.Б., Зыков В.П. Классификация CASCADE артериального ишемического инсульта в детском возрасте // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2013. — № 5. — С. 10–15. [Komarova IB, Zykov VP. CASCADE Classification of arterial ischemic stroke in children. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii*. 2013;(5):10-15. (In Russ.)]
 31. Кондусова Ю.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани у детей: особенности течения и реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2009. [Kondusova JuV. Bronhial'naja astma, associirovannaja s displaziej soedinitel'noj tkani u detej: osobennosti techenija i rehabilitacii [dissertation]. Voronezh; 2009. (In Russ.)]
 32. Копцева А.В., Виноградов А.Ф. Формирование задержки внутриутробного развития, ассоцииро-

- ванной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — Т. 57. — № 2. — С. 84–90. [Korceva AV, Vinogradov AF. Formation of intrauterine growth retardation associated with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(2):84-90. (In Russ.)]
33. Копцева А.В., Виноградов А.Ф., Мурга В.В., и др. Клинико-функциональные особенности травматического поражения мягких тканей шейного отдела позвоночника у новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — Т. 57. — № 6. — С. 17–21. [Korceva AV, Vinogradov AF, Murga VV, et al. Clinical and functional features of traumatic lesions of soft tissues of the cervical spine in infants. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(6):17-21. (In Russ.)]
34. Коржов И.С. Особенности заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень, 2007. [Korzhov IS. Osobennosti zabolevanij verhnego otdela pishhevaritel'nogo trakta u detej s displaziej soedinitel'noj tkani. [dissertation]. Tjumen'; 2007. (In Russ.)]
35. Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Балдаев А.А. Клинико-функциональные особенности течения острых бронхитов у детей раннего возраста на фоне дисплазии соединительной ткани // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 101–107. [Krasnova EE, Chemodanov VV, Baldaev AA. Clinical and functional features of acute bronchitis in infants on a background of connective tissue dysplasia. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2013;12(2):101-107. (In Russ.)]
36. Крестьяшин И.В., Крестьяшин В.М., Попов В.В., и др. Переосмысление подходов к диагностике и лечению врожденной косолапости у детей / Материалы Всероссийского симпозиума «Хирургия новорожденных: достижения и перспективы». — М., 2010. — С. 26–27. [Krest'jashin IV, Krest'jashin VM, Popov VV, et al. Pereosmyslenie podhodov k diagnostike i lecheniju vrozhdennoj kosolaposti u detej. Materialy Vserossijskogo simpoziuma "Hirurgija novorozhdennyh: dostizhenija i perspektivy" (conference proceedings). Moscow; 2010: 26-27. (In Russ.)]
37. Куприянова О.Н. Клинические и морфофункциональные особенности лицевых болей у больных с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. [Kuprijanova ON. Klinicheskie i morfofunkcional'nye osobennosti licevyh bolej u bol'nyh s displaziej soedinitel'noj tkani. [dissertation]. Moscow; 2007. (In Russ.)]
38. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Фенотипы и степень выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2010. — С. 446–455. [Kurzina EA, Zhidkova OB, Petrenko JuV, Ivanov DO. Fenotipy i stepen' vyrazhennosti nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u detej, perenessihh tjazheluju perinatal'nuju patologiju. In: *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy*. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinov. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2010: 446-455. (In Russ.)]
39. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. Связь характера дисплазии соединительной ткани с тяжестью течения болезни в перинатальном периоде и с постнатальной заболеваемостью у детей // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2010. — С. 455–462. [Kurzina EA, Zhidkova OB, Petrenko JuV, Ivanov DO. Svjaz' haraktera displazii soedinitel'noj tkani s tjazhest'ju techenija bolezni v perinatal'nom periode i s postnatal'noj zabolevaemost'ju u detej. In: *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy*. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinov. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2010: 455-462. (In Russ.)]
40. Луппова Н.Е., Приворотский В.Ф. Дисплазии соединительной ткани и пищеварительная система у детей: взгляд интерниста // Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — С. 489–495. [Luppova NE, Privorotskij VF. Displazii soedinitel'noj tkani i pishhevaritel'naja sistema u detej: vzgljad internista. In: Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displazija soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlja vrachej*. Saint Petersburg: JeLBI; 2009: 489-495. (In Russ.)]
41. Мамбетова А.М. Особенности механизмов прогрессирования заболеваний почек врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2012. [Mambetova AM. Osobennosti mehanizmov progressirovanija zabolevanij pocek vrozhdennogo i priobretnennogo haraktera na fone displazii soedinitel'noj tkani u detej. [dissertation]. Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
42. Нестеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани и современное течение пневмоний у детей // Кубанский научный медицинский вестник. —

2009. — № 6. — С. 62–64. [Nesterenko ZV. Displazija soedinitel'noj tkani i sovremennoe techenie pnevmonij u detej. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2009;(6):62-64. (In Russ.)]
43. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. — Омск: БЛАНКОМ, 2007. — С. 180–188. [Nechaeva GI, Viktorova IA. Displazija soedinitel'noj tkani: terminologija, diagnostika, taktika vedenija pacientov. Omsk: BLANKOM; 2007: 180-188. (In Russ.)]
 44. Омельченко, Л.И., Николаенко В.Б., Дудка И.В. Особенности суставного и остеопенического синдромов при ювенильном ревматоидном артрите у пациентов с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Вып. 2 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2011. — С. 150–154. [Omel'chenko LI, Nikolaenko VB, Dudka IV. Osobennosti sustavnogo i osteopenicheskogo sindromov pri juvenil'nom revmatoidnom artrite u pacientov s pojavlenijami nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani. In: *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy*. Vypusk 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinov. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2011: 150-154. (In Russ.)]
 45. От симптома к диагнозу. Клинические разборы в педиатрии. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Чемоданова. — М.: Литтерра, 2011. — С. 496. [Ot simptoma k diagnozu. Klinicheskie razbory v pediatrii. Rukovodstvo dlja vrachej. Ed by VV. Chemodanova. Moscow: Litterra; 2011. P. 496. (In Russ.)]
 46. Пизова Н.В., Дмитриев А.Н., Дружинин Д.С., и др. Патология коллагена и нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 6. — С. 76–82. [Pizova NV, Dmitriev AN, Druzhinin DS, et al. Patologija kollagena i narushenija mozgovogo krovoobrashhenija. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*. 2012(6):76–82. (In Russ.)]
 47. Сидоров Г.А., Корнюшо Е.М. Особенности физического развития детей с признаками дисплазии соединительной ткани / Материалы VIII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 2009. — С. 89–90. [Sidorov GA, Kornjusho EM. Osobennosti fizicheskogo razvitija detej s priznakami displazii soedinitel'noj tkani. Materialy VIII Rossijskogo kongressa "Sovremennye tehnologii v pediatrii i detskoj hirurgii" (conference proceedings). Moscow; 2009. P. 89-90. (In Russ.)]
 48. Сидоров Г.А., Иванов А.Г., Корнюшо Е.М., Виноградов А.Ф. Анализ социально-средовых факторов, определяющих здоровье детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Вып. 2 / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2011. — С. 80–86. [Sidorov GA, Ivanov AG, Kornjusho EM, Vinogradov AF. Analiz social'no-sredovyh faktorov, opredelajushhih zdorov'e detej s displaziej soedinitel'noj tkani. In: *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy*. Vypusk 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinov. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2011: 80-86. (In Russ.)]
 49. Сидорова О.П., Котов С.В., Поплавская Н.М. Церебральная сосудистая патология при наследственной дисплазии соединительной ткани // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 5. — С. 94–97. [Sidorova OP, Kotov SV, Poplavskaja NM. Cerebral vascular pathology in hereditary connective tissue dysplasia. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*. 2012;(5):94-97. (In Russ.)]
 50. Статовская Е.Е. Обоснование схемы лечения патологических состояний зубочелюстной системы у больных с дисплазией соединительной ткани // Институт стоматологии. — 2009. — № 3. — С. 44–45. [Statovskaja EE. Obosnovanie shemy lechenija patologicheskix sostojanij zubocheljustnoj sistemy u bol'nyh s displaziej soedinitel'noj tkani. *Institut stomatologii*. 2009;(3):44-45. (In Russ.)]
 51. Сулимов А.Ф., Савченко Р.К., Григорович Э.Ш. Дисплазия соединительной ткани в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. — М.: Медицинская книга, 2004. [Sulimov AF, Savchenko RK, Grigorovich JeSh. Displazija soedinitel'noj tkani v stomatologii i cheljustno-licevoj hirurgii. Moscow: Medicinskaja kniga; 2004. (In Russ.)]
 52. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями // Гематология и трансфузиология. — 2003. — № 6. — С. 13–14. [Suhanova GA, Barkagan ZS, Kotovshhikova EF. Tromboticheskie mezenhimal'nye displazii i ih svjaz' s drugimi trombofilijami. *Gematologija i transfuziologija*. 2003;(6):13-14. (In Russ.)]
 53. Такушинова Ф.М. Клинико-инструментальная характеристика бронхиальной астмы у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 2013. [Takushinova FM. Kliniko-instrumental'naja harakteristika bronhial'noj astmy u detej s sindromom displazii soedinitel'noj tkani [dissertation]. Stavropol'; 2013. (In Russ.)]
 54. Тимофеева Е.П., Рябиченко Т.И., Карцева Т.В., Скосырева Г.А. Особенности течения хронического пиелонефрита у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани // Сибирский меди-

- цинский журнал. — 2011. — Т. 26. — № 3 (Вып. 2). — С. 50–54. [Timofeeva EP, Rjabichenko TI, Karceva TV, Skosyreva GA. Features of chronic pyelonephritis in children and adolescents against the background of connective tissue dysplasia. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2011;26(3)(issue 2):50-54. (In Russ.)]
55. Узунова А.Н., Глухова Л.В. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2010. — С. 288–294. [Uzunova AN, Gluhova LV. Osobennosti klinicheskogo techenija i gemodinamiki почек u detej s hronicheskim pielonefritom, razvivshimsja na fone displazii soedinitel'noj tkani. In: *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy*. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, A.N. Semjachkinov. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100; 2010: 288-294. (In Russ.)]
 56. Узунова А.Н., Аксенов А.В. Характеристика клиники и микроэлементного состава сыворотки крови у детей с ювенильным артритом, сформировавшимся на фоне дисплазии соединительной ткани // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 6. Режим доступа: www.science-education.ru/106-7395 (дата обращения 15.11.2015). [Uzunova AN, Aksenov AV. Feature clinics and microelement composition of blood serum in children with juvenile arthritis that may have formed on the background of connective tissue dysplasia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2012(6). Rezhim dostupa: www.science-education.ru/106-7395 (data obrashhenija 15.11.2015). (In Russ.)]
 57. Усольцева Л.В. Маркеры дисплазии соединительной ткани, их распространенность и варианты клинического проявления у лиц трудоспособного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2002. [Usol'ceva LV. Markery displazii soedinitel'noj tkani, ih rasprostranennost' i varianty klinicheskogo projavlenija u lic trudosposobnogo vozrasta [dissertation]. Perm'; 2002. (In Russ.)]
 58. Хорошилкина Ф.Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. — М.: МИА, 2006. [Horoshilkina FJa. Ortodontija. Defekty zubov, zubnyh rjadov, anomalii prikusa, morfofunkcional'nye narushenija v cheljustno-licevoj oblasti i ih kompleksnoe lechenie. Moscow: MIA; 2006. (In Russ.)]
 59. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. — Иваново: ИвГМА, 2010. [Chemodanov VV, Krasnova EE. Osobennosti techenija zabolevanij u detej s displaziej soedinitel'noj tkani. Ivanovo: IvGMA; 2010. (In Russ.)]
 60. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Копилова Е.Б., Слатина М.Ю. Оценка функции внешнего дыхания у детей с острыми бронхитами на фоне дисплазии соединительной ткани // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2013. — № 5. — С. 48–51. [Chemodanov VV, Krasnova EE, Kopilova EB, Slatina MJu. Evaluation of respiratory function in children with acute bronchitis on the background of connective tissue dysplasia. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2013;(5):48-51. (In Russ.)]
 61. Чухловина М.Л., Гузева В.И., Мацукатова Е.М. Особенности патогенеза и диагностики геморрагического инсульта у лиц молодого возраста // Клиническая медицина. — 2004. — № 3. — С. 11–16. [Chuhlovina ML, Guzeva VI, Macukatova EM. Osobennosti patogeneza i diagnostiki gemorragicheskogo insul'ta u lic molodogo vozrasta. *Klinicheskaja medicina*. 2004;(3):11-16. (In Russ.)]
 62. Чухловина М.Л. Особенности течения неврологической патологии у больных дисплазией соединительной ткани // Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. — СПб.: Элби-СПб, 2009. — С. 406–411. [Chuhlovina ML. Osobennosti techenija nevrologicheskoy patologii u bol'nyh displaziej soedinitel'noj tkani. In: Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displazija soedinitel'noj tkani*. Saint Petersburg: Jelbi-SPb; 2009: 406-411. (In Russ.)]
 63. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани: Материалы симпозиума «Дисплазия соединительной ткани». — Омск: ОмГМА, 2002. — С. 3–10. [Jakovlev VM, Nechaeva GI, Viktorova IA. Vzgljad klinicista na problemu displazii soedinitel'noj tkani. Materialy simpoziuma "Displazija soedinitel'noj tkani". (conference proceedings). Omsk: OmGMA; 2002: 3-10. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Лариса Николаевна Аббакумова — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: v-abbakoumov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Larisa N. Abbakumova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics them. Professor IM Vorontsov AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: v-abbakoumov@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Вадим Геннадиевич Арсентьев — д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: rainman63@mail.ru.

Тамара Ивановна Кадурина — д-р мед. наук, профессор, кафедра медицинской генетики. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: tikadurina@mail.ru.

Анна Валерьевна Копцева — канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра педиатрии лечебного и стоматологического факультета. ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: info@tvergma.ru.

Елена Евгеньевна Краснова — д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней лечебного факультета. ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: krasnova_ee@mail.ru.

Анета Мухамедовна Мамбетова — д-р мед. наук, профессор, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения медицинского факультета. ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова» Министерства образования и науки РФ. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

Зоя Васильевна Нестеренко — д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zvnesterenko@gmail.com.

Мария Лазаревна Чухловина — д-р мед. наук, профессор, кафедра нервных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vadim G. Arsentev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Childhood Illness. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: rainman63@mail.ru.

Tamara I. Kadurina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Medical Genetics. I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University. E-mail: tikadurina@mail.ru.

Anna V. Kopceva — MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pediatrics of medical and dental faculty. Tver State Medical University. E-mail: info@tvergma.ru.

Elena E. Krasnova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics, Medical Faculty. Ivanovo State Medical Academy. E-mail: krasnova_ee@mail.ru.

Aneta M. Mambetova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chair of general practice, gerontology, public health and the health of the Medical Faculty. Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov. E-mail: amm-0007@yandex.ru.

Zoea V. Nesterenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Propaedeutics childhood diseases with a course of general care. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: zvnesterenko@gmail.com.

Maria L. Chuhlovina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

© И.И. Акиншин, Е.В. Синельникова, А.А. Мохаммад, А.Ю. Ротарь, Э.Н. Столова, И.В. Солодкова, В.Г. Часнык

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

Поступила в редакцию: 20.10.2016

Принята к печати: 12.12.2016

В исследование были включены 39 детей с заболеваниями легких (респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия и неонатальная пневмония) обоих полов, в возрасте 1–111 дней (экспериментальная группа) и 84 ребенка в возрасте 1–166 дней с заболеваниями, не связанными с поражением легких и сердца (контрольная группа). Дети с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией были рассмотрены в первые дни после рождения. У четверти детей с нарушениями легких был врожденный порок сердца. Для описания состояния легких новорожденных наиболее информативными были: усиление легочного рисунка на рентгенограмме за счет интерстициального компонента, снижение пневматизации легочной ткани и ультразвуковая суммарная площадь безвоздушных субплевральных участков легочной ткани. Высокая информативность ультразвуковых характеристик, отражающих количество В-линий и площадь консолидированных участков легких, сравнимая с информативностью рентгенографических характеристик, является основанием для их включения в планы дифференциальной диагностики более сложно распознаваемых состояний. Это позволит детализировать показания к проведению ультразвуковой сонографии легких, оптимизировать диагностические программы и точнее сформулировать решающие правила дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: дети; новорожденные; недоношенные; ультразвуковая диагностика; лучевая диагностика; интерстициальный синдром; пневмония; заболевания легких.

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF LUNG SONOGRAPHY AND CHEST RADIOGRAPHY FOR DIAGNOSIS OF LUNG DISEASES IN INFANTS

© I.I. Akinshin, E.V. Sinelnikova, A.A. Mokhammad, A.Yu. Rotar, E.N. Stolova, I.V. Solodkova, V.G. Chasnyk

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

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(4):37-44

Received: 20.10.2016

Accepted: 12.12.2016

The study included 39 children with pulmonary diseases (respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, and neonatal pneumonia) of both sexes, aged 1–111 days (experimental group) and 84 children aged 1–166 days with diseases not associated with heart and lung lesions (control group). Group of children with lung disorders included respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia and congenital pneumonia. Children with respiratory distress syndrome and congenital pneumonia were examined in the first days after birth. Children in this group were underweight at birth (from 680 g, the majority with a weight of up to 1600 g), their state at the time of the first survey was qualified as severe. About a quarter of children with lung disorders had a congenital heart disease. The most informative data for the description of a condition of newborn's lungs were the strengthening of pulmonary drawing on the roentgenogram at the expense of an interstitial component, decrease of pneumatization of lung tissue and the size of total area of airless subpleural lung tissue at ultrasound investigation. Lung ultrasound provides accurate information about the amount density of B-lines and areas

of consolidation in the lungs and is comparable with the radiological diagnostic characteristics which become the basis for more complicated differential diagnostics of the pulmonary disorders. This will allow physicians to specify certain indications for an ultrasonic exam of the lungs, optimize diagnostic means, and more clearly formulate conclusive rules in the differential diagnostic process.

Keywords: children; newborn; premature; Ultrasound; X-ray diagnostics; interstitial lung disease; pneumonia, lung disease.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, заболевания легких — один из наиболее часто регистрируемых в неонатальном и раннем детском возрасте видов патологии, достигающий максимальной частоты у недоношенных детей в первые дни жизни [4–6]. Смертность от патологии органов дыхания в этот период доходит до 50 % всех случаев смерти в неонатальном периоде в целом [7].

Авторы действующих в настоящее время руководств особое внимание уделяют своевременному и корректному использованию методов медицинской визуализации для ранней диагностики патологии легких, вполне обоснованно подчеркивая решающее значение в первую очередь рентгенографии [2, 3].

Ультразвуковая сонография легких — метод, постепенно внедряемый в клиническую медицину, начиная с начала XXI века [1, 9, 10]. Несмотря на достаточно многообещающие результаты применения его для диагностики синдрома дыхательных расстройств новорожденных, синдрома аспирации мекония, пневмонии новорожденных, пневмоторакса и гидроторакса [13, 16, 18], в педиатрии пока широкого распространения не получил.

Недооценка диагностического значения ультразвуковой сонографии легких отчасти обусловлена тем, что наряду с общепонятными характеристиками — амплитуда движения диафрагмы, амплитуда движения легких, пневматизация — для диагностики достаточно широко используются феномены, относящиеся к разряду артефактов (А-линии, В-линии). Достаточно детальное описание этих феноменов и доказательство их информативности для распознавания изменений ткани легкого получены лишь недавно [8, 11, 13, 15].

Вместе с тем невозможно не признать, что использовать — особенно у детей раннего возраста — ультразвуковую сонографию значительно удобнее и безопаснее, чем рентгенографию и компьютерную или магнитно-резонансную томографию в случае субплевральной локализации консолидированной патологически измененной легочной ткани. Это, а также возможность проведения с помощью ультразвуковой сонографии диагностических манипуляций способствует все более широкому ее использованию в отделениях интенсивной терапии [14, 19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка информативности характеристик ультразвуковой сонографии для диагностики синдрома дыхательных расстройств, пневмонии новорожденных и бронхолегочной дисплазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в отделении реанимации новорожденных, в неонатальных отделениях и в педиатрическом отделении № 3 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Обследование включало в себя рутинные методы физикального, инструментального и лабораторного исследования, необходимые для постановки диагноза в соответствии с действующими стандартами и клиническими рекомендациями [2]. Сонографическое исследование легких производилось при помощи ультразвуковых аппаратов LOGIQ E фирмы GE (портативный), HD11 фирмы Philips с использованием линейного и конвексного датчиков с частотами 7–12 МГц и 3–5 МГц соответственно. Использовался BLUE-протокол, разработанный D. Lichtenstein и адаптированный для обследования новорожденных детей [21].

Регистрировали следующие сонографические характеристики [14, 20, 22]:

- 1) суммарную и по сегментам площадь консолидированных участков легких в мм²;
- 2) суммарное и по сегментам легких количество В-линий в единицах;
- 3) амплитуду движения диафрагмы в мм;
- 4) амплитуду движения легких в мм;
- 5) отношение амплитуд движения диафрагмы и легких в единицах (расчетная величина);
- 6) наличие бронхограммы в консолидированной легочной ткани на сонограмме (бинарная экспертная оценка).

Обследованы 39 детей с заболеваниями легких обоего пола в возрасте 1–111 дней (опытная группа) и 84 ребенка в возрасте 1–166 дней с заболеваниями, не ассоциируемыми с поражением сердца и легких (группа сравнения). Распределение обследованных детей по основным диагнозам представлено в табл. 1, 2.

В группу детей с патологией легких были включены дети, находившиеся в стационаре по поводу

Таблица 1

Распределение детей с патологией легких по основным диагнозам

Диагноз	Количество обследованных	Возраст (дней) на момент обследования	Количество исследований
Синдром дыхательных расстройств	28	1–73	41
Бронхолегочная дисплазия	3	70–111	4
Аспирационная пневмония	2	15–71	6
Врожденная пневмония	6	4–82	9
Всего с патологией легких	39	1–111	60
из них: патология легких + врожденный порок сердца	9	8–73	18

Таблица 2

Распределение детей без патологии сердца и легких по основным диагнозам

Диагноз	Количество обследованных	Возраст (дней) на момент обследования	Количество исследований
Внутриамниотическая инфекция	31	2–97	40
Гипоксическое поражение центральной нервной системы	32	1–130	51
Заболевания желудочно-кишечного тракта, умеренная гипотрофия	21	1–166	23

синдрома дыхательных расстройств, бронхолегочной дисплазии и пневмонии. Дети с синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией были обследованы в первые дни после рождения. Дети этой группы были маловесны при рождении (от 680 г, большинство — с весом до 1600 г), состояние их квалифицировалось как тяжелое. Около четверти детей с патологией легких имели и врожденный порок сердца.

Критерием включения детей в группу сравнения было отсутствие в анамнезе и на момент исследования патологии сердца и легких по клиническим, инструментальным и лабораторным признакам.

Длительность наблюдения и количество сеансов УЗ-сканирования определялись тяжестью и динамикой состояния ребенка. При необходимости мониторингирования состояния ребенка в течение первого месяца пребывания ребенка в стационаре УЗ-сканирование сердца и легких проводили каждую неделю, затем — до трех месяцев от первого сканирования — ежемесячно, формируя динамическую базу данных, организованных по сечениям.

Формализованная карта, описывающая обследованных детей, включала в себя 116 признаков. Размерность окончательной матрицы данных, пред-

назначенных для статистической обработки, составила 178×240 .

В связи с большой долей качественных признаков и очевидной многофакторностью исследуемых явлений при анализе полученных результатов использовали методы мультивариантного математического моделирования (построение классификационных деревьев).

Статистическая обработка материала проведена штатными средствами пакета Statistica for Windows ver. 6 (StatSoft Inc., # AX204B521115F60).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью выбора информативных характеристик, описывающих сонограммы, и сравнения их информативности с информативностью характеристик, описывающих рентгенограммы, было проведено построение классификационных деревьев для бинарного признака «есть поражение легких» — «нет поражения легких» в качестве управляемой, а признаков, описывающих УЗ-сканограммы и рентгенограммы легких, — в качестве управляющих переменных.

Всего было построено 23 классификации. Одна из наиболее иллюстративных в части сопоставления информативности рентгенографических и со-

Таблица 3

Численность обучающей выборки и априорная вероятность классификации

Класс	Количество детей	Априорная вероятность классификации
Нет поражения легких	52	0,57
Есть поражение легких	39	0,43
Всего	91	1,00

Таблица 4

Результаты классификации

Результаты классификации	Истинные классы	
	нет поражения	есть поражение
Нет поражения	45	22
Есть поражение	7	17
Всего	52	39

нографических признаков классификация представлена в табл. 3, 4 и на рис. 1.

Как становится понятным из данных, приведенных в табл. 4, из 52 детей, не имеющих поражения легких, правильно были классифицированы 45, а из 39 детей с поражением легких — правильно классифицированы 17. Таким образом, ошибку гипердиагностики поражения легких можно считать вполне удовлетворительной (13 %), а ошибку гипо-

диагностики (56 %) — неоправданно большой. Характеристики, обеспечившие классификацию, представлены на рис. 1.

Как видно, в число наиболее информативных характеристик вошли рентгенографические — LungPatsTot (усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента), PneuLessTot (снижение пневматизации легочной ткани) и сонографическая — AirLessTotal (суммарная площадь безвоз-

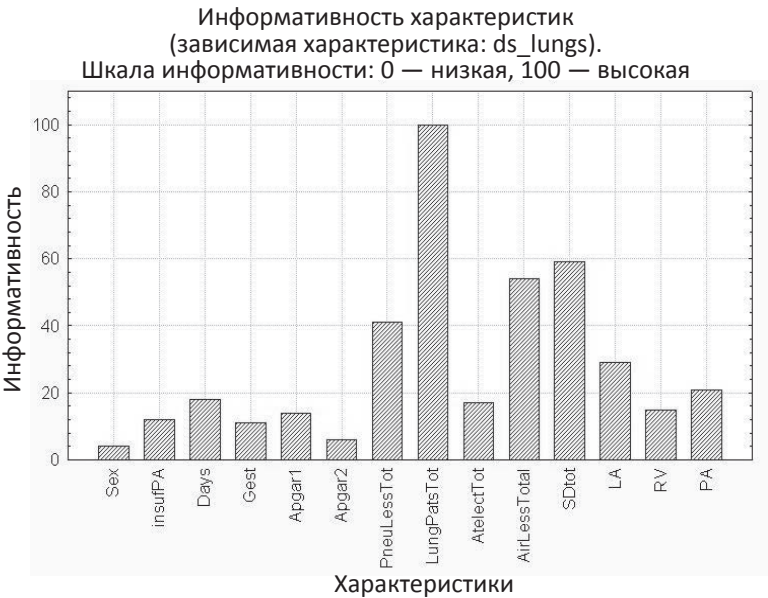


Рис. 1. Информативность характеристик, использованных для классификации детей с поражением легких с выполнением рентгенографии и УЗ-исследования. Обозначения: sex — пол ребенка, insufPA — недостаточность клапана легочной артерии (экспертная оценка, 4 степени), days — день жизни в момент обследования, gest — срок гестации при рождении (недели), Apgar1 — оценка Апгар на 1-й минуте (баллы), Apgar2 — оценка Апгар на 5-й минуте (баллы), PneuLessTot — снижение пневматизации легочных полей на рентгенограмме (бинарная экспертная оценка), LungPatsTot — усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, AtelectTot — уменьшение объема легких на рентгенограмме (бинарная экспертная оценка), AirLessTotal — суммарная площадь консолидированных участков легких на сонограмме (мм²), SDtot — суммарное по полям легких сонограммы количество В-линий (штуки), LA — диаметр левого предсердия (мм), RV — диаметр правого желудочка (мм), PA — диаметр легочной артерии (мм)

Таблица 5

Численность обучающей выборки и априорная вероятность классификации

Класс	Количество детей	Априорная вероятность классификации
Нет поражения легких	18	0,46
Есть поражение легких	21	0,54
Всего	39	1,00

Таблица 6

Результаты классификации

Результаты классификации	Истинные классы	
	нет поражения	есть поражение
Нет поражения	6	0
Есть поражение	12	21
Всего	18	21

душных субплевральных участков легочной ткани), представляющая собой аналог рентгенографической характеристики PneuLessTot. Как видно, информативность AirLessTotal значительно выше информативности PneuLessTot. Наиболее важной для распознавания патологии легких сонографической характеристикой оказалась характеристика SDtot, представляющая собой количество В-линий, отражающих, как известно, выраженность интерстициального синдрома.

Включение в число управляющих факторов характеристик динамики движения диафрагмы и легких позволяет достаточно уверенно распознавать патологию легких у детей раннего возраста и без использования рентгенографии, что иллюстрируется вариантом классификации, представленным в табл. 5, 6 и на рис. 2.

Данные, представленные в таблице 6, свидетельствуют о том, что из 18 детей, не имеющих пораже-

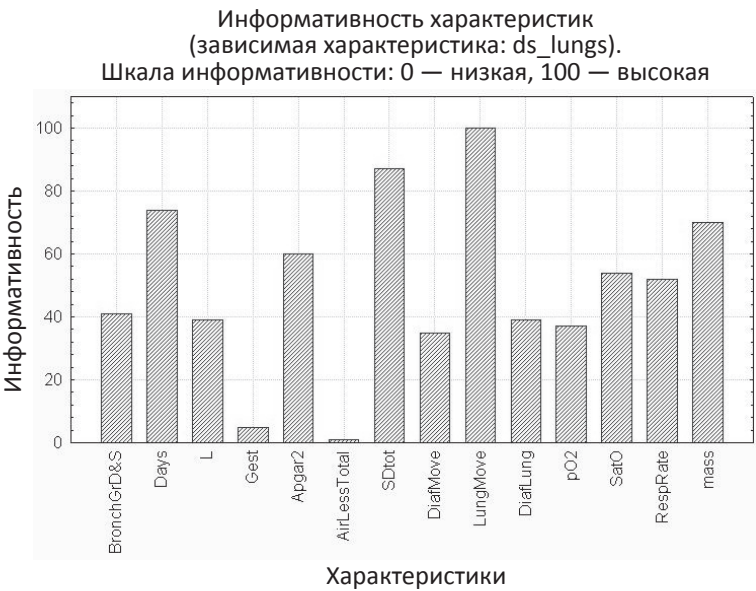


Рис. 2. Информативность характеристик, использованных для классификации детей раннего возраста с поражением легких без выполнения рентгенографии. Обозначения: BronchGrD&S — наличие бронхограммы в консолидированной легочной ткани на сонограмме (бинарная экспертная оценка), days — день жизни в момент обследования, L — длина тела при рождении (см), gest — срок гестации при рождении (недели), Apgar 2 — оценка Апгар на 5-й минуте (баллы), AirLessTotal — суммарная площадь консолидированных участков легких на сонограмме (мм²), SDtot — суммарное по полям легких сонограммы количество В-линий (штуки), DiafMove — амплитуда движения диафрагмы (мм), LungMove — амплитуда движения легких (мм), DiafLung — отношение амплитуд движения диафрагмы и легких (единицы), pO₂ — напряжение кислорода в крови (мм Hg), SatO — сатурация кислорода (%), RespRate — частота дыханий (1/мин), mass — масса тела в день обследования

ния легких, правильно были классифицированы 6, а из 21 ребенка с поражением легких — правильно классифицированы все 21.

Таким образом, исключение рентгенографии и использование вместо нее ультразвуковой сонографии значительно увеличивает ошибку гипердиагностики поражения легких (67 %), но уменьшает ошибку гиподиагностики до 0.

Представленная на рис. 2 информативность характеристик, использованных для классификации, свидетельствует о том, что амплитуда движения легких и количество В-линий, описывающие, по сути, ригидность легких, являются наиболее перспективными для использования в диагностике наиболее частых вариантов патологии легких у ребенка раннего возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты достаточно убедительно доказывают целесообразность использования ультразвуковой сонографии для диагностики наиболее распространенных заболеваний легких у детей в раннем возрасте.

При сравнении с описанием легких в терминах рентгенографии грудной клетки («золотой стандарт», декретированный метод) большая ошибка гиподиагностики при использовании ультразвуковой сонографии, очевидно, обусловлена несинхронностью моментов УЗ-сканирования и верификации диагноза по рентгенограмме, а также вариабельностью интерпретации декретированных изображений с общеизвестной тенденцией к аггравации заключений с целью минимизации ошибок гиподиагностики. С учетом неизбежной аггравации интерпретации рентгенограмм реальные ошибки классификации существенно меньше выявленных нами. Включение в решающие правила диагностики данных физикального и лабораторного обследования предоставляет возможность выбора пороговых значений ошибок, которые могут быть вполне удовлетворительными и при полном исключении рентгенографии из программ диагностики.

Интерстициальный синдром и альвеолярная консолидация, описываемые в терминах трансторакальной ультразвуковой сонографии [17, 23], дополняют традиционные методы визуализации легких.

Высокая информативность сонографических характеристик, отражающих количество В-линий и площадь консолидированных участков легких, сравнимая с информативностью рентгенографических характеристик, является основанием для их включения в планы дифференциальной диагностики более сложно распознаваемых состояний. Это позволит детализировать показания к проведе-

нию ультразвуковой сонографии легких, оптимизировать диагностические программы и точнее сформулировать решающие правила дифференциальной диагностики.

ВЫВОДЫ

1. Информативность трансторакальной ультразвуковой сонографии легких у детей раннего возраста при распознавании синдрома дыхательных расстройств, пневмонии новорожденных и бронхолегочной дисплазии достаточно высока для включения ее в программы диагностики.
2. Наиболее информативными сонографическими характеристиками для диагностики синдрома дыхательных расстройств, пневмонии новорожденных и бронхолегочной дисплазии поражения легких у детей раннего возраста являются характеристики, описывающие эти состояния в терминах интерстициального синдрома и альвеолярной консолидации, что определяет целесообразность использования ультразвуковой сонографии в качестве дополнения к декретированной для диагностики заболеваний легких рентгенографии грудной клетки.
3. Известные трудности использования рентгенографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии позволяют считать ультразвуковую сонографию методом выбора при мониторинге состояния легких у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ваках А., Солодкова И.В., Корнишина Т.Л., и др. Характеристики течения беременности как факторы, определяющие деятельность сердечного осциллятора ребенка в раннем неонатальном периоде // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 4. – С. 77–84. [Vakakh A, Solodkova IV, Kornishina TL, et al. Characteristics of pregnancy as determinants of cardiac oscillator of a baby in the early neonatal period of life. *Pediatr.* 2014;5(4):77-84. (In Russ.)]
2. Володин Н.Н., Байбарина Е., Буслаева Г., Дегтярев Д. Неонатология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 848 с. [Volodin NN, Bajbarina E, Buslaeva G, Degtiarev D. Neonatologija. Nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
3. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Котик И.Е., Иванова И.С. Клинико-рентгенологическая диагностика дыхательных расстройств у недоношенных детей гестационного возраста менее 34 недель // Общая реаниматология. – 2005. – № 5. – С. 28–33. [Volodin NN, Degtjarev DN, Kotik IE, Ivanova IS. Clinical and X-ray diagnosis of respiratory distress in premature babies of less than 34 week gestational age. *Obshhaja reanimatologija.* 2005;5(5):28-33. (In Russ.)]

4. Волянюк В., Сафина А.И. Респираторная патология у недоношенных детей в раннем возрасте // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – № 1. – С. 82–84. [Voljanjuk V, Safina AI. Respiratory disease in premature infants at an early age. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny*. 2013;6(1):82-84. (In Russ.)]
5. Маслов М.С., Тур А.Ф., Данилевич М.Г. Руководство по педиатрии / Под ред. засл. деятеля науки профессора М.С. Маслова. – СПб., 1938. [Maslov MS, Tur AF, Danilevich MG. Rukovodstvo po pediatrii. Ed by prof. M.S. Maslov. Saint Petersburg; 1938. (In Russ.)]
6. Часнык В.Г., Солодкова И.В., Гузева В.И., и др. Гипоксически-ишемические поражения мозга и судороги у новорожденных. – СПб., 2007. [Chasnyk VG, Solodkova IV, Guzeva VI, et al. Gipoksicheski-ishemicheskie porazheniya mozga i sudorogi u novorozhdennykh. Saint Petersburg; 2007. (In Russ.)]
7. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: в 2 т. Т. 1. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 608 с. [Shabalov NP. Neonatologiya. Uchebnoe posobie: in 2 vol. Vol. 1. 3th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (In Russ.)]
8. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, et al. Ultrasound comet-tail images: a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest*. 2005;127:1690-1695. doi: 10.1378/chest.127.5.1690.
9. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2012;24:139-146.
10. Beckh S. Real-time chest ultrasonography: a comprehensive review for the pulmonologist. *Chest*. 2002;122: 1759-1773. doi: 10.1378/chest.122.5.1759.
11. Bedetti G, Gargani L, Corbisiero A, et al. Evaluation of ultrasound lung comets by hand-held echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:34. doi: 10.1186/1476-7120-4-34.
12. Bouhemad B, Brisson II, Le-Guen M, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:341-347. doi: 10.1164/rccm.201003-0369OC.
13. Cattarossi Luigi. Lung ultrasound: its role in neonatology and pediatrics. *Early Human Development*. 2013;6:17-19.
14. Cortellaro F, Colombo S, Coen D, Duca PG. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Emerg Med J*. 2012;29:19-23. doi: 10.1136/emj.2010.101584.
15. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, et al. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8:474-479. doi: 10.1016/j.euje.2006.09.004.
16. Hosam El-Deen Galal M. El-Malah, et al. Lung ultrasonography in evaluation of neonatal respiratory distress syndrome. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2015;46(2):469-474. doi: 10.1016/j.ejrn.2015.01.005.
17. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol*. 2004;93: 1265-1270. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.012.
18. Jing Liu, Hai-Ying Cao, Hua-Wei Wang, Xiang-Yong Kong. The role of lung ultrasound in diagnosis of respiratory distress syndrome in newborn infants. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2014;24(2):147-154.
19. Keske U. Ultrasound-aided thoracentesis in intensive care patients. *Intensive Care Med*. 1999;25:896-897. doi: 10.1007/s001340050978.
20. Koh DM, Burke S, Davies N, et al. Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications. *Radiographics*. 2002;22:31. doi: 10.1148/radiographics.22.1.g02jae1e1.
21. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE-protocol. *Chest*. 2008;134:117-125. doi: 10.1378/chest.07-2800.
22. Volpicelli G. Lung sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013;32:165-171.
23. Volpicelli G, Silva F, Radeos M. Real-time lung ultrasound for the diagnosis of alveolar consolidation and interstitial syndrome in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2010;17:63-72. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3283101685.

◆ Информация об авторах

Иван Иванович Акиншин — аспирант, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: akinshinivan87@gmail.com.

◆ Information about the authors

Ivan I. Akinshin — Postgraduate Student, Department of Radiology and Biomedical Imaging, Faculty of Postgraduate Education, St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: akinshinivan87@gmail.com.

◆ Информация об авторах

Елена Владимировна Синельникова — д-р. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Мохаммад Ахлам Ахмад — аспирант, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: d.ahlam@mail.ru.

Алла Юрьевна Ротарь — студентка, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: A_lepenchuk@mail.ru.

Эмилия Наумовна Столова — канд. мед. наук, ассистент, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: emilinast@mail.ru.

Ирина Владимировна Солодкова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: isolodkova@mail.ru.

Часнык Вячеслав Григорьевич — д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: chasnyk@gmail.com.

◆ Information about the authors

Elena V. Sinelnikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Radiology and Biomedical Imaging, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Ahlam A. Mohammad — Postgraduate Student, Department of Radiology and Biomedical Imaging, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: d.ahlam@mail.ru.

Alla Yu. Rotar — Student, Department of Radiology and Biomedical Imaging, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: A_lepenchuk@mail.ru.

Emilia N. Stolova — MD, PhD, Assistant, Department of Radiology and Biomedical Imaging, Faculty of Postgraduate Education. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: emilinast@mail.ru.

Irina V. Solodkova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: isolodkova@mail.ru.

Vyacheslav G. Chasnyk — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: chasnyk@gmail.com.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ПОЛИКИСТОЗА ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

© Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова, М.А. Тилуш, Н.Ю. Наточина, И.В. Дюг

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

Поступила в редакцию: 04.10.2016

Принята к печати: 30.11.2016

Цель исследования: оценить особенности развития почечных и внепочечных кист, артериальной гипертензии, синдрома портальной гипертензии при аутосомно-рецессивном поликистозе почек (АРПП) у детей. **Пациенты и методы.** Для выявления типа наследования поликистоза почек проведен генеалогический анализ двенадцати семей, клиническое, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости, компьютерная томография. В исследование включено 14 детей с АРПП. Проведено катamnестическое исследование 14 детей с АРПП для выяснения возраста к моменту выявления кист по результатам УЗИ, особенностей начальных клинических проявлений и течения, осложнений и исхода. **Результаты.** Возраст детей к моменту выявления кист в почках по результатам УЗИ при АРПП составил $2,3 \pm 0,4$ месяца. Выявлена высокая частота развития артериальной гипертензии у новорожденных и грудных детей с АРПП, составившая 92,9 %. Внепочечное расположение кист установлено в 71,4 %. Синдром портальной гипертензии с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, меленой установлен у 5 (35,7 %) детей. Из 14 обследованных детей у 5 (35,7 %) пациентов диагностирован детский АРПП с фиброзом печени, который имеет более благоприятный прогноз без формирования почечной недостаточности в грудном и раннем детском возрасте. У 9 (64,3 %) пациентов диагностирован классический АРПП у новорожденных и детей грудного возраста, который характеризуется прогрессированием в терминальную почечную недостаточность на первом году жизни.

Ключевые слова: аутосомно-рецессивный поликистоз почек; дети; кисты печени; врожденный фиброз печени; синдром портальной гипертензии.

AUTOSOMAL-RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

© E.F. Andreeva, N.D. Savenkova, M.A.Tilush, N.Y. Natochina, I.V.Diyg

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

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2016;7(4):45-49

Received: 04.10.2016

Accepted: 30.11.2016

The aim of the study was to assess the features of development of renal and extrarenal cysts, arterial hypertension, syndrome of portal hypertension in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in children. **Patients and methods.** With the aim of establishing the type of inheritance of polycystic kidney disease the genealogical analysis of 12 families, clinical ultrasound of the kidneys and abdominal organs, computed tomography. The study included 14 children with ARPKD. Conducted follow-up study of 14 children with ARPKD to determine the age by the detection of cysts based on ultrasound, the features of the initial clinical manifestations and course, complications and outcome. **Results:** the Age of the children back to the time of detection of the cysts in the kidneys based on ultrasound when ARPKD was 2.3 ± 0.4 month. Identified a high incidence of arterial hypertension in neonates and infants with ARPKD at 92.9%. Extrarenal location of the cysts is set at 71.4%. Syndrome of portal hypertension, bleeding from varicose veins of esophagus and stomach, melanaeu installed in 5 (35,7%) children. Of the 14 in 5 (35,7%) patients diagnosed ARPKD children with liver fibrosis, which has a favorable prognosis without the formation of renal failure in infants and early childhood, 9 (64,3%) diagnosed with classic ARPKD in neonates and infants that is characterized by progression to end-stage renal disease in the first year of life.

Keywords: autosomal recessive polycystic kidney disease; children; liver cysts; congenital hepatic fibrosis; portal hypertension syndrome.

Актуальность проблемы аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АРПП) в детском возрасте обусловлена возрастными особенностями формирования почечных кист, клинических проявлений, частым развитием синдрома артериальной и пор-

тальной гипертензии и осложнений, исходом в хроническую болезнь почек (ХБП) [1–6].

Согласно МКБ АРПП имеет код Q61.1 (МКБ 10-го пересмотра, 1998). Согласно классификации S.M. Bonsib (2010), среди аутосомно-рецес-

сивного поликистоза почек выделяют два варианта: классический АРПП у новорожденных и детей грудного возраста и детский АРПП с фиброзом печени [6]. АРПП диагностируют пренатально у новорожденных и грудных детей [7]. Дифференциальный диагноз аутосомно-рецессивного поликистоза почек проводится с аутосомно-доминантным поликистозом почек при очень раннем выявлении почечных кист [5]. Результаты катамнеза детей с аутосомно-рецессивным типом наследования поликистоза почек свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе [1, 5].

Целью исследования явилась оценка особенностей развития почечных и внепочечных кист, артериальной гипертензии при АРПП у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 14 пациентов (из 12 семей) с поликистозом почек в возрасте от 1 месяца до 7 лет (средний возраст составил $2,3 \pm 0,4$ месяца). Проведено катamnестическое исследование 14 детей с поликистозом почек для выяснения возраста к моменту выявления кист по результатам УЗИ, особенностей начальных клинических проявлений и течения, осложнений и исхода в зависимости от типа наследования. Средняя давность катamnеза от момента диагностики заболевания составила $6,1 \pm 0,1$ года.

АРПП диагностировали у пробанда при выявлении кист в обеих почках при УЗИ и наличии ультразвукового или гистологического подтверждения фиброза и/или поликистоза печени, при отсутствии кист в почках у родителей старше 30 лет [2, 3].

Объем исследования включал генеалогический, клинический и лабораторный методы (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, суточная протеинурия и бактериологическое исследование мочи, оценка функции почек по пробам Зимницкого, Реберга, КОС); ультразвуковое исследование (почек, печени, поджелудочной железы, яичников, оценка объема почек по результатам ультразвуковой биометрии, доплеровское исследование сосудов почек), компьютерную томографию.

Результаты исследования обработаны при помощи программы Microsoft Excel 2003 (Microsoft, США) и STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента; частот — χ^2 -критерия Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (*p*) принимался равным 0,05. Достоверными считали различия сравниваемых показателей при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Генеалогический метод исследования 12 семей с АРПП. При исследовании 12 семей диагноз «поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования» подтвержден у 14 детей (из них 5 мальчиков, 9 девочек) в возрасте от 1 месяца до 7 лет (средний возраст на момент установления диагноза $2,3 \pm 0,4$ месяца).

Обследовано 14 детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 7 лет для выяснения возраста к моменту выявления кист по УЗИ, особенностей начальных проявлений, течения, осложнений, исхода при АРПП. Среди обследованных 14 пациентов мальчиков 5 (36 %), девочек 9 (64 %), соотношение 1 : 1,8.

При анализе течения беременности у матерей 14 детей с АРПП установлено, что беременность протекала на фоне гестоза у 12 (в 86 %), угрозы прерывания в первом триместре (4–12 недель) у 8 (57 %), анемия во время беременности установлена у 6 (60 %). Средний возраст матерей пациентов с АРПП к моменту настоящей беременности составил $27,9 \pm 8,3$ года. Предшествующие беременности матерей пациентов с АРПП сопровождались внутриутробной гибелью плода у 1 (7,1 %) и смертью новорожденного в первые дни жизни — у 2 (14,3 %). В 50 % случаев у беременных матерей пациентов с АРПП диагностировано маловодие. Роды у матерей 14 детей с АРПП срочные — у 11 (78,6 %), преждевременные — у 3 (21,4 %). Средняя масса тела детей с АРПП при рождении составила 3023 ± 98 , длина тела детей с АРПП при рождении — $49,0 \pm 6,4$ см. На грудном вскармливании с рождения находилось 10 (71,4 %) детей с АРПП.

Средний возраст детей на момент выявления кист по результатам УЗИ при поликистозе почек с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания составил $2,3 \pm 0,4$ месяца. Пренатальная диагностика кист проведена в 36 % у 14 пациентов с АРПП, в 57 % случаев по результатам УЗИ пренатально выявлено увеличение объема почек.

Кисты других органов выявлены в 71,4 % у 10 пациентов с АРПП, из них у 9 (64,3 %) кисты печени, у 1 (7,1 %) кисты поджелудочной железы.

Пациенты с АРПП на момент выявления кист по УЗИ имели клинические симптомы заболевания (100 %). Из 14 детей с АРПП клинические проявления в виде увеличения объема живота и/или пальпируемых плотных почек с бугристой поверхностью у 14 (100 %), отеков лица, поясничной области, нижних конечностей у 5 (36 %), артериальной гипертензии у 4 (29 %), дыхательной недостаточности у 6 (43 %), гепатомегалии у 8 (57 %) выявлены сразу при рождении; у 5 (36 %) — синдромы артериаль-

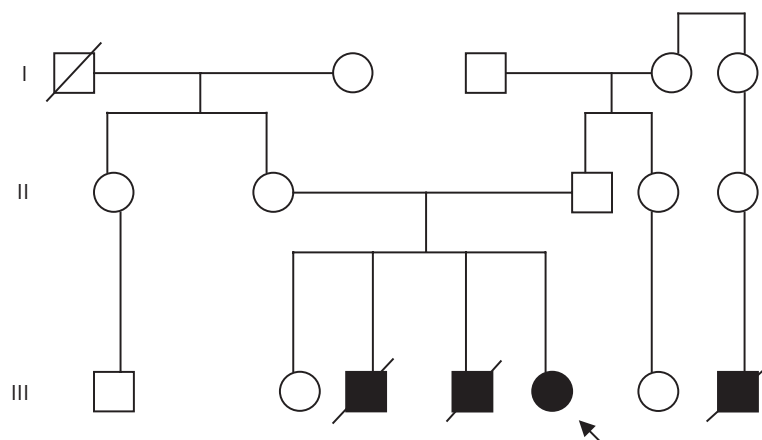


Рис. 1. Фрагмент родословной семьи с аутосомно-рецессивным поликистозом почек (С., 09.07.2000)

ной и портальной гипертензии проявились в возрасте до 1 года.

При АРПП артериальная гипертензия выявлена в 92,9 % случаев (у 13 из 14 детей). Средний возраст на момент выявления синдрома артериальной гипертензии у детей с АРПП составил $2,4 \pm 0,6$ месяца. Соотношение мальчиков и девочек при аутосомно-рецессивном поликистозе почек, протекающем с артериальной гипертензией, составило 1 : 1,75, во всех случаях артериальная гипертензия характеризовалась как стабильная систоло-диастолическая, корригируемая терапией 1–2 антигипертензивными препаратами (блокаторы рецепторов АКФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов).

В нашем исследовании пиелонефрит диагностирован у 9 (75 %) из 12 пациентов с АРПП, переживших неонатальный период. Средний возраст на момент установления пиелонефрита составил $7,2 \pm 0,7$ месяца при АРПП.

Динамика размеров кист в почках при поликистозе почек по результатам УЗИ показала, что минимальный диаметр кист у детей с АРПП (на момент их первого выявления) по данным УЗИ составил в среднем $0,22 \pm 0,03$ см, а максимальный — $0,35 \pm 0,01$ см. На момент катамнеза минимальный размер кист в почках у детей и подростков с АРПП (по данным УЗИ) составил в среднем $0,27 \pm 0,01$ см, а максимальный — $0,51 \pm 0,03$ см. Из 14 пациентов с АРПП кисты в почках при рождении выявлены в 93 % (13 детей), из них в 77 % (у 10 детей) кисты в почках множественные и диффузно рассеяны по всей паренхиме с момента их выявления, в 23 % (у 3 детей) при рождении выявлены единичные мелкие кисты в почках. У 1 ребенка (7 %) при рождении выявлены увеличенные в объеме почки без четко различимых при УЗИ кист, которые впервые отмечены

при УЗИ в возрасте 1 года. У всех пациентов при повторных УЗИ (в течение 6 месяцев от момента выявления) отмечено увеличение количества кист в почках. Двустороннее увеличение объема почек при АРПП выявлено у 14 (100 %) пациентов при рождении, прогрессирующее с возрастом.

У 14 детей с АРПП установлено поражение печени — врожденный фиброз печени у 7 (50 %), поликистоз печени — у 9 (64,3 %); синдром портальной гипертензии — у 5 (35,7 %), гепатоспленомегалия — у 5 из 14 детей. Синдром портальной гипертензии проявлялся у 5 детей с АРПП кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (5), меленой (2). Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода проведено у 5 детей с синдромом портальной гипертензии при 2-й степени эзофагеального варикоза.

В одном из наших наблюдений у девочки С. (5 лет 6 мес.) с АРПП тяжелая паренхиматозная АГ с неонатального возраста протекала с двусторонним почечным и внепочечным расположением кист в печени, синдромом портальной гипертензии (внепеченочный блок), с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, меленой, поражением органов — мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка, гипертензионная ангиопатия сетчатки), исходом в ХБП С36 (СКФ $36,25$ (мл/мин/1,73 м²) (рис. 1)). Пациентке (5 лет 10 мес.) проведено лигирование и склерозирование варикозно расширенных вен пищевода и желудка. У пациентки (7 лет 7 мес.), получавшей два антигипертензивных препарата, по суточному мониторингованию артериального давления установлена среднесуточная величина АД 126/81 мм рт. ст., ЧСС 84 в минуту, тах САД и ДАД 150/92 мм рт. ст., ЧСС 90 в минуту, min САД и ДАД 96/60 мм рт. ст., ЧСС 75 в минуту.

Сохранная функция почек за период катамнеза отмечена у 2 из 14 детей (14,3 %) с АРПП.

Таблица 1

Характеристика почечного и внепочечного расположения кист, артериальной гипертензии у 14 детей с аутосомно-рецессивным поликистозом почек

Количество пациентов	14
Наличие кист в обеих почках на момент катамнеза	100 %
Возраст на момент первого выявления кист в почках	2,3 ± 0,4 мес.
Увеличение объема почек	100 %
Артериальная гипертензия	13 (92,9 %)
Внепочечное расположение кист: в печени в поджелудочной железе	10 (71,4 %) 9 (64,3 %) 1 (7,1 %)
Врожденный фиброз печени	7 (50 %)
Синдром портальной гипертензии	5 (35,7 %)

СКФ, рассчитанная по Schwartz, составила 125 ± 14 (мл/мин/1,73 м²). У 12 из 14 детей АРПП характеризовался неблагоприятным прогнозом течения: с исходом в хроническую болезнь почек в 85,7 % случаев. СКФ, рассчитанная по формуле Schwartz, составила у детей $35,25 \pm 9,12$ (мл/мин/1,73 м²). Летальный исход зарегистрирован в 21,4 % случаев, из них у 2 (14,3 %) детей (сибсы) в период новорожденности, у 1 (7,1 %) — в возрасте 1 года. При аутопсии диагноз АРПП подтвержден в 3 случаях. Характеристика почечного и внепочечного расположения кист, артериальной гипертензии, синдрома портальной гипертензии у детей с АРПП представлены в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средний возраст детей с АРПП к моменту установления кист и артериальной гипертензии составил $2,3 \pm 0,4$ мес. Внепочечное расположение кист установлено в 71,4 %. Синдром портальной гипертензии с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, меленой установлен у 5 (35,7 %) детей. В соответствии с классификацией кистозных заболеваний почек S.M. Bonsib (2010) [6], в нашем исследовании из 14 у 5 (35,7 %) пациентов диагностирован детский АРПП с фиброзом печени, который имеет более благоприятный прогноз без формирования почечной недостаточности в грудном и раннем детском возрасте, у 9 (64,3 %) диагностирован классический АРПП

у новорожденных и детей грудного возраста, который характеризуется прогрессированием в терминальную почечную недостаточность на первом году жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Э.Ф. Катамнез детей и подростков с поликистозом почек // Нефрология. – 2016. – Т. 20. – № 3. – С. 60–68. [Andreeva EF. Katamnez detey i podrostkov s polikistozom pochek. *Nefrologiya*. 2016;20(3):60-68. (In Russ.)]
2. Андреева Э.Ф., Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Поликистоз почек // Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб.: Левша, 2008. – С. 121–143. [Andreeva EF, Papayan AV, Savenkova ND. Polikistoz pochek. In: Papayan AV, Savenkova ND. *Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta*. Saint Petersburg: Levsha; 2008. 121-143 p. (In Russ.)]
3. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозные болезни почек у детей: Учебное пособие для студентов. – СПб.: СПбГПМУ, 2012. – 40 с. [Andreeva EF, Savenkova ND. *Kistoznyie bolezni pochek u detey. Uchebnoe posobie dlya studentov*. Saint Petersburg: SpbGPMU; 2012. 40 p. (In Russ.)]
4. Андреева Э.Ф. Течение и исход аутосомно-рецессивного поликистоза почек у детей. Материалы конференции педиатров-нефрологов Северо-Западного федерального округа // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 1. – С. М3. [Andreeva EF. Tehenie i ishod autosomno-retsessivnogo polikistoza pochek u detey. Materialyi konferentsii pediatrov-nefrologov]

- Severo-Zapadnogo Federalnogo okruga (conference proceedings). *Pediatr.* 2011;2(1):M3. (In Russ.)]
5. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:15-30. doi: 10.1007/s00467-013-2706-2.
 6. Bonsib SM. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(4): 554-568.
 7. Zerres K. New options for prenatal diagnosis in autosomal recessive polycystic kidney disease by mutation analysis of the PKHD1 gene / K. Zerres, J. Senderek, S. Rudnik-Schoneborn, et al. *Clinical Genetics.* 2004;66:53-57. doi: 10.1111/j.0009-9163.2004.00259.x.

◆ Информация об авторах

Эльвира Фаатовна Андреева — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: A-Elvira@yandex.ru.

Надежда Дмитриевна Савенкова — д-р мед. наук, проф., заведующая кафедрой факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru.

Мохамед Амин Тилуш — очный аспирант кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: amin_amt@hotmail.com.

Наталья Юрьевна Наточина — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smallnatally@gmail.com.

Игорь Витальевич Дюг — врач-хирург отделения микрохирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Dyug72@mail.ru.

◆ Information about the authors

Elvira F. Andreeva — MD, PhD, Assistant Dept. of Faculty Pediatric. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: A-Elvira@yandex.ru.

Nadejda D. Savenkova — MD, PhD, Dr. Med. Sci., prof. Dept. of Faculty Pediatric. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru.

Mohamed A. Tilouche — Postgraduate Student, Department of Faculty Pediatric. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: amin_amt@hotmail.com.

Natalya Y. Natochina — Associate, Dept. of Faculty Pediatric. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: smallnatally@gmail.com.

Igor V. Dug — surgery the Department of Microsurgery. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: Dyug72@mail.ru.

ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПИТАНИЯ

© Е.В. Вютрих^{1,2}, М.В. Антипова^{1,2}, Н.В. Бодарева², А.О. Гергель¹

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

² СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 30.09.2016

Принята к печати: 02.12.2016

Болезни органов пищеварения являются одной из ведущих причин дефицита массы тела и занимают лидирующее место среди общей заболеваемости у лиц призывного (16–27 года) возраста. **Цель:** анализ патологии верхних отделов пищеварительного тракта у юношей призывного возраста с низкой массой тела. Обследовано 193 юноши (средний возраст $20,3 \pm 2,2$ года), средний индекс массы тела (ИМТ) $17,8 \pm 2,4$ кг/м². Эрозивные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) выявлены в 18,8 ($n = 36$) и 16,1 % ($n = 31$) соответственно. 11,4 % ($n = 22$) страдали язвенной болезнью ДПК. У половины обследованных (51,8 %; $n = 100$) выявлен дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). При этом каждый четвертый (26 %; $n = 26$) ДГР сочетался с эрозивным гастритом. **Результаты** гистологического исследования определили воспалительный процесс желудка у всех юношей, в 10 % случаев выявлены атрофические изменения в антральном отделе. Все случаи атрофии сопровождались обсеменением *Нр*. В группе лиц с нормальным питанием по сравнению с группами гипотрофий отмечено преобладание недостаточности кардии, ДГР, эрозивных поражений пищевода, желудка, ДПК. В этой же группе по результатам гистологического исследования преобладало выраженное воспаление слизистой желудка (44 %). Доля лиц с эрозивными поражениями желудка и ДПК, как и с минимально выраженным воспалением, была наименьшей в группе с гипотрофией 1-й степени. **Выводы.** 1. Воспалительные заболевания желудка выявляются у большинства юношей призывного возраста с недостаточностью питания. В 10 % они сопровождаются атрофическими изменениями антрального отдела желудка, ассоциированными с *Нр*-инфекцией. 2. Частота выявления эрозивных поражений пищевода, желудка и ДПК связана с величиной ИМТ, что позволяет использовать ИМТ как интегральный показатель уровня выраженности воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне. Эрозивные поражения верхних отделов пищеварительного тракта встречаются преимущественно у лиц с нормальным питанием.

Ключевые слова: недостаточность питания; юноши призывного возраста; индекс массы тела (ИМТ); атрофия антрального отдела желудка, *Helicobacter pylori*.

FEATURES GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN MILITARY AGE PATIENTS WITH MALNUTRITION

© E.V. Vyutrikh^{1,2}, M.V. Antipova^{1,2}, N.V. Bodareva², A.O. Gergel¹

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

² Mariinskaya hospital, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2016;7(4):50-56

Received: 30.09.2016

Accepted: 02.12.2016

Background. Digestive diseases are a leading cause of body weight deficit and has a leading position among general morbidity in young patients. **Purpose.** To analyze the pathology of the upper digestive tract in young men with a low body weight. **Material and methods.** 193 young men aged 16-27 y.o. (mean age $20,3 \pm 2,2$ years) with a mean body mass index (BMI) $17,8 \pm 2,4$ kg/m² were examined. Erosive lesions of the stomach were found in 18,8% ($n = 36$) and erosive lesions of the duodenum – in 16,1% ($n = 31$). Ucer of duodenum were found in 11,4% ($n = 22$) and none of stomach. Duodenal reflux were found in (51,8%; $n = 100$) and every fourth was combined with erosive gastritis. Histological examination of stomach revealed an inflammation in all cases. Atrophic changes in the antral stomach were detected in 11% ($n = 6$) of the cases. All cases of atrophy accompanied by HP colonization. In the group with normal BMI the prevalence of cardia failure, erosive lesions of the esophagus, stomach and duodenum were founded. In the same group there were prevalence of stomach inflammation by histology (44%). The patients with low BMI (hypotrophy 1 degree) have less erosion and inflammation compare to patients with normal BMI and hypotrophy 2-3 degrees. **Conclusions.** 1. Stomach inflammation were revealed in the majority of young

men with low BMI. Atrophic changes of gastric antrum associated with HP infection were found in 10% of cases. 2. Erosive lesions of the esophagus, stomach and duodenal are associated with the BMI. This finding allows use the BMI as an integral indicator of the severity of the inflammation of stomach and duodenum. Erosive lesions of the upper digestive tract are found predominantly in patients with normal BMI.

Keywords: malnutrition; young men of military age; body mass index (BMI); atrophy of the gastric antrum; *Helicobacter pylori*.

Болезни органов пищеварения занимают одно из лидирующих мест среди заболеваний лиц допризывного и призывного (16–27 лет) возраста и регистрируются у 8–22,8 % обследуемых [4, 10], являясь одной из самых распространенных причин ограничений к призыву. Большая часть поражений органов пищеварения представлена воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. Последнее десятилетие сохраняется тенденция к росту показателей заболеваемости по этой группе болезней у подростков. Среди причин роста патологии гастродуоденальной зоны называют, с одной стороны, ухудшение качества питания и экологии, с другой — улучшение диагностических возможностей и внедрение более совершенных методов диагностики таких заболеваний.

Заболевания органов пищеварения, наряду с эндокринной патологией, являются одной из ведущих причин дефицита массы тела у лиц призывного возраста [12]. Согласно приложению к Положению о военно-врачебной экспертизе (Расписание болезней, 2015) нормальным соотношением веса и роста для лиц в возрасте 18–25 лет считается индекс массы тела (ИМТ) от 19,5 до 22,9 кг/м². Многочисленные исследования последних лет [1, 15] выявляют дефицит ИМТ более чем у 20 % юношей призывного возраста.

Целью исследования явился анализ патологии верхних отделов пищеварительного тракта у юношей призывного возраста с низкой массой тела и изучение особенностей течения этих заболеваний в группе лиц с пониженным питанием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе терапевтического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Обследовано 193 юноши призывного возраста (средний возраст $20,3 \pm 2,2$ года), средний ИМТ которых составил $17,8 \pm 2,4$ кг/м².

В рамках работы всем пациентам выполнялось антропометрическое обследование, клинический и биохимический анализ крови, включающий исследование уровня тиреотропного гормона; реги-

страция ЭКГ покоя в 12 общепринятых отведениях, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Для уточнения патологии гастро-дуоденальной зоны проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) (аппарат Evis Ex era 2 OLIMPUS HGi 180, Япония), во время которой оценивалось состояние слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), выраженность воспалительных изменений, наличие рефлюксов, эрозивных и язвенных дефектов слизистой. Для определения наличия *Helicobacter pylori* (Hp) при ФЭГДС применяли ХЕЛПИЛ-тест-систему экспресс-диагностики хеликобактериоза по уреазной активности биоптата производства «ООО Ассоциация медицины и аналитики» (Санкт-Петербург). Результат ХЕЛПИЛ-теста оценивался через 3 мин после помещения биоптата на диагностический диск.

У 54 обследуемых (28 %) выполнена прицельная биопсия желудка в трех зонах — тело, угол и антральный отдел желудка — с последующим исследованием *Helicobacter pylori* с помощью гистологической диагностики.

Полученный материал фиксировался в 10 % нейтральном формалине с использованием обычной парафиновой проводки и окраски срезов гематоксилином и эозином по Романовскому — Гимзе, альциановым синим при pH = 2,5. Морфометрическое исследование проводилось с изучением в каждом биоптате 5 полей зрения при увеличении $\times 40$. На площади в 1 мм² оценивалось количество и форма *Helicobacter pylori*. Количественные показатели подвергались стандартной статистической обработке. Оценка выраженности воспалительного процесса проводилась стандартизированным методом с применением решетки Автандилова при увеличении $\times 40$ в 5 полях зрения и выявлением средних данных в каждом биоптате. При вычислении общих данных использовалась программа Statistica 6.

Диагностика нарушений трофологического статуса обследованных проводилась по результатам оценки ИМТ, который определялся по формуле $\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ (кг/м²).

Для изучения особенностей гастродуоденальной патологии в группах с различным ИМТ было сформировано три группы: 1-я группа ($n = 64$; средний ИМТ $16,2 \pm 0,6$) — лица с гипотрофией 2–3-й степени (ИМТ менее 16,9 кг/м²); 2-я группа ($n = 97$;

¹ Приложения к Положению о военно-врачебной экспертизе (расписание болезней). Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 № 565 (ред. от 19.05.2015) «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе»; 2015; табл. 2.

средний ИМТ $17,5 \pm 0,4$) — лица с гипотрофией 1-й степени (ИМТ $18,4\text{--}17,0$ кг/м²); 3-я группа ($n = 34$; средний ИМТ $21,8 \pm 2,2$) — лица пониженного и нормального питания (ИМТ $18,5$ кг/м² и более). Критерием исключения явились выявленные нарушения функции щитовидной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении данных анамнеза обследованных имелись указания на следующие сопутствующие заболевания: 7,2 % ($n = 14$) — атопические состояния, такие как пищевая аллергия, дерматит, бронхиальная астма, поллиноз; 1 % ($n = 2$) — перенесенный в прошлом спонтанный пневмоторакс; 1,6 % ($n = 3$) — туберкулез; 4,1 % ($n = 8$) — оперативные вмешательства по поводу варикоцеле и 3,1 % ($n = 6$) — по поводу грыж различных локализаций. 8,8 % ($n = 17$) пациентов были госпитализированы для подтверждения диагноза «целиакия».

По результатам ультразвукового обследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства была выявлена следующая патология: деформация желчного пузыря — 18,7 % ($n = 36$), мочекаменная болезнь — 2,6 % ($n = 5$); нефроптоз — 11,9 % ($n = 23$); врожденная аномалия мочевыводящей системы у 1 % ($n = 2$). Результаты лабораторных исследований в сочетании с анализом данных предыдущих обследований позволили предполагать доброкачественную гипербилирубинемию у 4,7 % ($n = 9$) пациентов.

По результатам ФЭГДС в 75,1 % ($n = 145$) случаев был диагностирован поверхностный, а в 18,8 % ($n = 36$) эрозивный гастрит. Острый геморрагический гастрит определялся у одного (0,5 %) пациента. Язвенных дефектов желудка выявлено не было.

У трех четвертей обследованных (75,1 %; $n = 145$) имелась эндоскопическая картина поверхностного дуоденита. Эрозивный дуоденит диагностирован у 16,1 % ($n = 31$). 12,9 % ($n = 25$) юношей страдали язвенной болезнью ДПК. В 2,6 % ($n = 5$) случаев были

обнаружены язвенные дефекты ДПК, в трех из которых язвенное поражение определялось на фоне уже имеющейся деформации луковицы ДПК.

Недостаточность кардии выявлена у 65,3 % ($n = 126$). В половине случаев (46,1 %; $n = 89$) она сопровождалась эзофагитами, в структуре которых преобладали катаральные формы (79,8 %; $n = 71$). В 20,2 % ($n = 18$) визуализировалось эрозивное поражение пищевода. У половины обследованных (51,8 %; $n = 100$) имел место дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). При этом каждый четвертый (26 %; $n = 26$) случай ДГР сочетался с эрозивным гастритом, а каждый пятый (20 %; $n = 20$) отмечался на фоне деформации желчного пузыря.

«Золотым стандартом» диагностики инфицированности *Hp*, согласно общепринятому мнению [7, 11], является обнаружение *Hp* по данным гистологического исследования. Уровень инфицированности *Hp* в исследуемой группе по результатам гистологического исследования составил 68,5 % ($n = 37$), в то время как при применении ХЕЛПИЛ-теста он был больше и составил 74,1 % ($n = 40$). Выявленное несоответствие объясняется возможными ложноположительными результатами при применении ХЕЛПИЛ-теста из-за наличия других грамотрицательных бактерий, способных продуцировать уреазу [2], и подтверждает большую диагностическую значимость гистологического метода диагностики [9].

Результаты гистологического исследования позволили выявить воспалительный процесс желудка у всех 54 обследованных. При этом у каждого пятого пациента отмечался выраженный воспалительный процесс (рис. 1).

Атрофические изменения по результатам гистологического исследования определялись примерно в 10 % случаев и были выявлены как в антральном отделе ($n = 6$), так и в теле желудка ($n = 5$). При этом все случаи атрофии антрального отдела сопровождались обсеменением *Hp*.

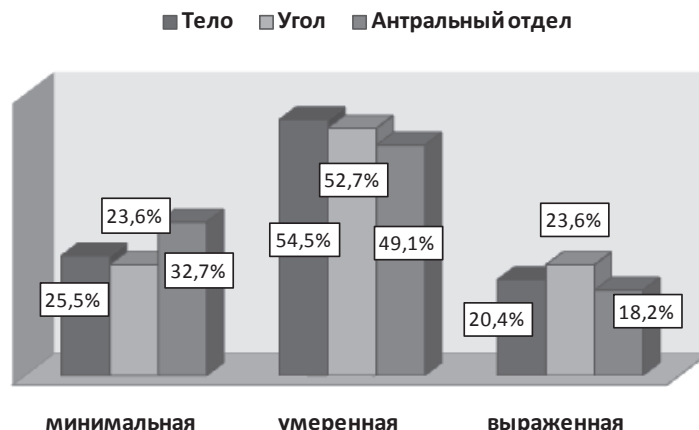


Рис. 1. Выраженность воспалительных изменений в различных зонах желудка по результатам гистологического исследования

Таблица 1

Особенности патологии гастродуоденальной зоны в группах лиц с различным индексом массы тела

Группы	Нормальное питание <i>n</i> = 34		Гипотрофия 1-й степени <i>n</i> = 97		Гипотрофия 2–3-й степеней <i>n</i> = 64		Достоверность
ИМТ	21,8 ± 2,2		17,5 ± 0,4		16,2 ± 0,6		
	3		2		1		
Нозологические формы	Абс. ч	Проценты	Абс. ч	Проценты	Абс. ч	Проценты	<i>p</i>
Недостаточность кардии	27	79,4	63	64,9	36	56,3	(2–3; 0,09) (1–3; 0,02)
Катаральный эзофагит	18	52,9	33	34,0	21	32,8	(2–3; 0,06) (1–3; 0,07)
Эрозивный эзофагит	6	17,6	9	9,3	3	4,7	(1–3; 0,08)
Эрозии желудка	11	32,4	14	14,4	11	17,2	(2–3; 0,04)
Дуоденогастральный рефлюкс	22	64,7	53	54,6	28	43,6	(1–3; 0,09)
Эрозии двенадцатиперстной кишки	12	35,3	11	11,3	8	12,5	(2–3; 0,01) (1–3; 0,02)
Поверхностный гастрит	20	58,8	80	82,5	48	75	(2–3; 0,02)
Поверхностный дуоденит	21	61,7	76	78,4	51	79,7	(2–3; 0,07) (1–3; 0,05)
Деформация луковицы двенадцатиперстной кишки	8	23,5	9	9,3	3	4,7	(2–3; 0,08) (1–3; 0,02)
Язвенная болезнь*	10	29,4	11	11,3	4	6,3	(1–3; 0,01) (3–2; 0,07)

Примечание: * включая рубцовую деформацию и язвы луковицы двенадцатиперстной кишки

Примечание: *включая рубцовую деформацию и язвы луковицы двенадцатиперстной кишки

При анализе данных ФЭГДС (табл. 1) в группах с различным трофологическим статусом выявлены статистически значимые различия по отдельным патологическим состояниям.

Как видно из табл. 1, с увеличением ИМТ чаще наблюдались признаки недостаточности кардиального жома (1–3; $p < 0,02$), ДГР (1–3; $p < 0,09$), чаще наблюдались эрозивные поражения пищевода (1–3; $p < 0,08$), желудка (2–3; $p < 0,04$), ДПК (1–3; $p < 0,02$), признаки рубцовой деформации и язвы ДПК (1–3; $p < 0,02$; 1–3;

$p < 0,01$ соответственно). Поверхностные же воспаления желудка и ДПК значительно чаще, чем у лиц с нормальным питанием, выявлялись в группах с гипотрофией ($p < 0,02$ и $p < 0,05$ соответственно). Заслуживает внимания тот факт, что доля лиц с эрозивными поражениями желудка и ДПК была минимальна в группе с гипотрофией 1-й степени. Доля лиц, инфицированных *Нр*, в группах исследования была одинакова.

Аналогичные результаты получены при анализе данных гистологической картины (табл. 2).

Таблица 2

Выраженность воспалительных изменений слизистой желудка в группах с различным индексом массы тела

Группы	Нормальное питание, <i>n</i> = 9		Гипотрофия 1-й степени, <i>n</i> = 21		Гипотрофия 2–3-й степени, <i>n</i> = 24		Достоверность
ИМТ	20,9 ± 2,2		17,5 ± 0,4		16,3 ± 0,4		
	3		2		1		
Степень выраженности воспаления	Абс. ч	Проценты	Абс. ч	Проценты	Абс. ч	Проценты	<i>p</i>
Минимальная	1	11,1	7	33,3	6	25	Н. д.
Умеренная	4	44,4	11	52,4	12	50	Н. д.
Выраженная	4	44,4	3	14,3	6	25	Н. д.

Как видно из табл. 2, выраженное воспаление также чаще наблюдалось в группах с нормальным ИМТ и гипотрофией 2–3-й степеней (44,4 и 25 % соответственно), в то время как минимальная степень воспаления преобладала в группе с гипотрофией 1-й степени (33 %).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Патология гастродуоденальной зоны является широко распространенным состоянием, что подтверждается и по результатам нашего исследования, согласно которому по данным ФЭГДС она была выявлена у всех юношей. Немаловажным представляется тот факт, что диагноз «хронический гастрит», наряду с визуальными данными, полученными при эндоскопическом обследовании, нашел подтверждение и в результатах гистологического исследования, выявившего воспалительные изменения различной степени активности во всех случаях.

Вместе с тем имеется достаточно литературных указаний на отсутствие тесной корреляции между эндоскопическими и морфологическими данными о наличии воспалительных изменений желудка. Так, в одном из крупных исследований показано, что лишь у 82,6 % больных с эндоскопической картиной гастрита этот диагноз был подтвержден морфологически [17]. В другом исследовании было показано, что у 40,8 % больных с эндоскопически неизменной слизистой оболочкой при морфологическом исследовании было выявлено воспаление [16].

В ряде исследований отмечена непосредственная роль *Нр* в развитии воспалительного процесса в желудке. Среди механизмов развития воспалительных процессов в слизистой желудка исследователями рассматривается как непосредственное участие отдельных токсигенных штаммов *Нр*, обладающих высокими адгезивными свойствами и запускающими каскад воспалительных реакций через стимуляцию секреции интерлейкина-8 эпителиоцитами желудка, так и прямое иммуносупрессивное воздействие *Нр*, изменяющее дифференцировку Т-лимфоцитов и тормозящее фагоцитарную активность [8]. Результаты нашей работы не подтвердили данные о зависимости выраженности воспалительных изменений в желудке от наличия *Нр*.

В многочисленных работах, посвященных *Нр*, указана различная распространенность *Нр* среди отдельных возрастных, гендерных и этнических групп населения планеты. В разных географических зонах *Нр* выявляется у 40–90 % взрослого населения. Инфицированность *Нр* по результатам гистологического исследования в нашей работе (68,5 %) совпала с данными ранее проведенного обследования,

определившего наличие *Нр* у 63,6 % взрослого населения Санкт-Петербурга [3].

Пристальный интерес к *Нр* в последнее время обусловлен весомым вкладом данной инфекции в развитии атрофии слизистой желудка, наличие которой, в свою очередь, повышает риск развития рака желудка в 5 раз. Согласно современным данным, атрофические изменения у больных с хроническим гастритом на фоне инфицированности *Нр* начинают формироваться уже через 2 года и могут определяться даже в детском возрасте. Многие авторы указывают на исчезновение кишечной метаплазии и восстановление слизистой после эрадикации *Нр*-инфекции. Сведения о частоте атрофических изменений слизистой желудка весьма противоречивы. Имеются данные, свидетельствующие о наличии этой патологии у 5–29 % детей, 30–70 % взрослых [13]. В связи с этим важными с практической точки зрения представляются полученные нами данные, выявившие атрофические изменения в антральном отделе у юношей в 11 % случаев. Следует отметить, что все случаи атрофии в антральном отделе желудка сопровождались обсеменением *Нр*.

В литературе широко обсуждается вопрос о роли *Нр*-инфекции в развитии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и ее влиянии на нарушение моторики желудка. Так, в некоторых исследованиях [14] отмечено, что контаминация *Нр* при локализации эрозий в желудке составляет от 66 до 85 %. Согласно полученным нами данным, роль *Нр* в развитии эрозивных процессов в гастродуоденальной зоне не была столь выражена. Лишь у каждого третьего юноши с эрозивным поражением желудка или ДПК выявлено обсеменение *Нр*.

Не менее важным механизмом формирования воспалительных изменений пищевода, желудка и ДПК является нарушение моторики и недостаточность запирающей функции сфинктеров, регулирующих продвижение пищевого комка. Наиболее ярко это прослеживается при анализе гастродуоденальной патологии в группах лиц с различным ИМТ.

Отдельные исследования показывают большую распространенность рефлюксной и эрозивной патологии пищевода, желудка и ДПК у лиц с повышенным питанием, в частности с ожирением. Среди ведущих патогенетических механизмов рефлюксной патологии у этой категории лиц рассматривается наличие интрагастральной и интрадуоденальной гипертензии, следствием которой является формирование эрозивных поражений под действием щелочных или кислых рефлюксов. В отдельных исследованиях отмечено преобладание выраженной гастродуоденальной патологии у юношей с нормальным питанием по сравнению с лицами с пониженным питанием [6].

Зависимость рефлюксной и эрозивной патологии от ИМТ прослеживается и в нашей работе. Доля лиц с недостаточностью кардии, дуодено-гастральными рефлюксами, эрозивными поражениями пищевода, желудка, ДПК, язвенной болезнью ДПК была максимальной в группе с наибольшим ИМТ, то есть у лиц с нормальным питанием.

Имеются данные о различных вариантах иммунного ответа у лиц с недостаточностью питания. Проведенные ранее исследования показали, что у лиц с гипотрофией 1-й степени преобладают процессы активации иммунитета, в то время как в группах гипотрофии 2-й и 3-й степеней отмечено его угнетение [5]. Вероятно, именно эта особенность иммунного ответа может служить объяснением меньшей доли эрозивных поражений желудка и ДПК, а также минимальной выраженности воспаления в группе с гипотрофией 1-й степени, отмеченного в нашем исследовании.

Результаты проведенного исследования позволили сделать следующие *выводы*.

1. Воспалительные заболевания желудка (по результатам ФЭГДС и данным гистологического исследования) выявляются у большинства юношей призывного возраста с недостаточностью питания. В 10 % они сопровождаются атрофическими изменениями антрального отдела желудка, ассоциированными с *Нр*-инфекцией.
2. Частота выявления эрозивных поражений пищевода, желудка и ДПК связана с величиной ИМТ, что позволяет использовать ИМТ как интегральный показатель уровня выраженности воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне. Эрозивные поражения верхних отделов пищеварительного тракта встречаются преимущественно у лиц с нормальным питанием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов Е.В. Здравоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 31. – С. 29–33. [Antonov EV. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2010;(31):29-33. (In Russ.)]
2. Базилян Э.А., Маев И.В., Николаева Е.Н., и др. Сравнение инвазивных и неинвазивных методов выявления *Helicobacter pylori* в желудке и полости рта у больных с кислотозависимыми заболеваниями // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 32–37. [Bazikyan EA, Maev IV, Nikolaeva EN, et al. Comparison of invasive and non-invasive methods for detecting *Helicobacter pylori* in the stomach and the oral cavity in patients with acid-dependent diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;(4):32-37. (In Russ.)]
3. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Современные аспекты состояния проблемы *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний // Гастроэнтерология. Болезни взрослых / Под общ. ред. Л.Б. Лазебника, П.Л. Щербакова. – М.: МК, 2011. – 103 с. [Baryshnikova NV, Tkachenko EI, Uspenskiy YuP. Modern aspects of the problem of *Helicobacter pylori*-associated diseases. In: *Gastroenterology. Diseases adults*. Ed by L.B. Lazebnika, P.L. Shcherbakova. Moscow: MK; 2011. 103 p. (In Russ.)]
4. Близнюк А.И. Заболеваемость болезнями органов пищеварения военнослужащих Республики Беларусь и пути ее снижения // Медицинская панорама. – 2006. – № 3. – С. 45–47. [Bliznyuk AI. The incidence of diseases of the digestive system of the Republic of Belarus and military ways of its reduction. *Medical panorama*. 2006;(3):45-47. (In Russ.)]
5. Ботиева В.И. Клинико-лабораторная характеристика иммунологического гомеостаза у военнослужащих с дефицитом массы тела, проходящих военную службу по призыву: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2004. [Botieva VI. Clinical and laboratory characteristics of immunological homeostasis at military underweight performing military service by conscription. [dissertation] Saint Petersburg; 2004. (In Russ.)]
6. Веневцева Ю.Л., Казидзева Е.Н., Мельников А.Х., Гомова Т.А. Клинико-функциональные параллели данных фиброгастродуоденоскопии у молодых людей. III национальный конгресс «Пластическая хирургия». – М., 2013. [Venevtseva YuL, Kazidaeva EN, Mel'nikov AKh, Gomova TA. Clinical and functional data parallel fibrogastroduodenoscopy young people. (Conference proceedings) III National Congress of Plastic Surgery. Moscow; 2013. (In Russ.)]. Доступен по: <http://www.2013.nc-i.ru/tezis/show/2122.html> (дата обращения 7.01.16).
7. Кишкун А.А. Современные методы диагностики и оценки эффективности лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 8. – С. 41–46. [Kishkun AA. Modern methods of diagnosis and evaluation of treatment of infection by *Helicobacter pylori* (a review). *Clinical Laboratory Services*. 2002;(8):41-46. (In Russ.)]
8. Корниенко Е.А., Антонов П.В., Нажиганов О.Н., и др. О причинах вариабельности *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 13. – С. 782–786. [Kornienko EA, Antonov PV, Nazhiganov ON, et al. The reasons for the variability of *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases in children. *Russian Medical Journal*. 2003;(13):782-786. (In Russ.)]

9. Леонтьева Н.И. Клинико-патогенетические аспекты хеликобактериоза, диагностика и тактика лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. [Leont'eva NI. Clinico-pathogenetic aspects helikobakterioza, diagnosis and treatment strategy. [dissertation] Moscow; 2012. (In Russ.)]
10. Линченко С.Н., Арутюнов А.В., Пухняк Д.В., Хмелик В.И. Особенности динамики показателей здоровья и их связь с организацией медицинского обеспечения молодежи допризывного и призывного контингентов на юге России // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3. – С. 634–638. [Linchenko SN, Arutyunov AV, Pukhnyak DV, Khmelik VI. Features of dynamics of indicators of health and their relationship to health maintenance organizations and youth doprizyvnogo of military contingents in the south of Russia. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2015;(3):634-638. (In Russ.)]
11. Печкуров Д.В., Щербаков П.Л., Каганова Т.И., и др. Диагностика хронического гастрита у детей: какой метод ближе к «золотому стандарту»? // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 4–9. [Pechkurov DV, Shcherbakov PL, Kaganova TI, et al. Diagnosis of chronic gastritis in children: which method is closer to the gold standard? *Pediatrics*. 2006;(6):4-9. (In Russ.)]
12. Поплавец Е.В. Клинико-лабораторные особенности гастродуоденальной патологии у юношей допризывного и призывного возраста // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9. – № 3. – С. 66–78. [Poplavets EV. Clinical and laboratory features of the gastroduodenal pathology in boys pre-conscription and conscription age. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2010;9(3):66-78. (In Russ.)]
13. Сидоркин А. О. Клинико-морфологические сопоставления при атрофическом гастрите у детей и взрослых: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. [Sidorkin AO. Clinical and morphological comparisons with atrophic gastritis in children and adults. [dissertation] Saint Petersburg; 2011. (In Russ.)]
14. Соловьева Г.А. Эрозии желудка – отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // Внутренняя медицина. – 2007. – Т. 3. – № 3. [Solov'eva GA. Erosion of the stomach – a separate nosological form or a universal reaction mucosal damage? *Internal medicine*. 2007;3(3). (In Russ.)]
15. Ядчук В.Н. Концепция организации медицинского обеспечения подготовки граждан Российской Федерации к военной службе и пути ее реализации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. [Yadchuk VN. The concept of health maintenance organization of training of Russian citizens for military service and the way of its implementation. [dissertation] Moscow; 2004. (In Russ.)]
16. Calabrese C, et al. Correlation between endoscopic features of gastric antrum, histology and *Helicobacter pylori* infection in adults. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(5):359-65.
17. Mihara M, et al. The role of endoscopic findings for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: evaluation in a country with high prevalence of atrophic gastritis. *Helicobacter*. 1999;4(1):40-8. doi: 10.1046/j.1523-5378.1999.09016.x.

◆ Информация об авторах

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

Мария Владимировна Антипова — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей хирургии с курсами эндоскопии и ухода за хирургическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: m-antipova@yandex.ru.

Наталья Валерьевна Бодарева — канд. мед. наук, врач патологоанатом. СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». E-mail: bodarevane@mail.ru.

Анна Олеговна Гергель — ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ania50@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Elena V. Vyutrikh — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: 273evv6456@mail.ru.

Maria V. Antipova — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Surgery and Endoscopy with Courses of Care for Surgical Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: m-antipova@yandex.ru.

Natalya V. Bodareva — MD, PhD, Doctor Pathologist. Maryynskaya hospital. E-mail: bodarevane@mail.ru.

Anna O. Gergel' — resident doctor, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: ania50@yandex.ru.

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ТИПОВ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ

© С.Н. Гайдуков¹, К.Г. Томаева², Е.Н. Комиссарова¹

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

² ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ

Поступила в редакцию: 02.11.2016

Принята к печати: 09.12.2016

Невынашивание беременности является одной из актуальных акушерских проблем, так как не только влечет за собой снижение рождаемости, но и оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины. Учитывая тот факт, что частота невынашивания беременности остается высокой, целью нашего исследования явилось изучение невынашивания беременности у женщин различных типов телосложения на современном этапе. Обследовано 119 беременных женщин, из них 34 (28,6 %) имели макросоматический тип, 52 (43,7 %) пациентки – мезосоматический, а 33 (27,7 %) – микросоматический тип телосложения. Из обследованных 59,7 % составили первородящие женщины, а 40,3 % – повторнородящие. Было отмечено, что угроза прерывания беременности на разных сроках гестации была чаще диагностирована у женщин микросоматического типа телосложения. Преждевременные роды также чаще встречались у представительниц микросоматического типа телосложения.

Ключевые слова: соматотип женщин; невынашивание беременности.

NONCARRYING OF PREGNANCY IN WOMEN OF DIFFERENT BODY TYPES

© S.N. Gaydukov¹, K.G. Tomaeva², E.N. Komissarova¹

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

² North-Ossetian State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladikavkaz, Russia

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2016;7(4):57-60

Received: 02.11.2016

Accepted: 09.12.2016

Noncarrying of pregnancy is one of the most urgent obstetrical problems, because it entails not only a decrease in the birth rate, but also has a negative impact on women's reproductive health. Given the fact that the incidence of miscarriage remains high, the purpose of our research was to study of miscarriage in women with different body types at the present stage. Was examined 119 pregnant women, of which 34 (28,6%) had macrosomatic type, 52 (43,7%) of patients – mesosomatotype, and 33 (27,7%) had microsomatotype. 59,7% were nulliparous women and 40,3% were multiparous. It was noted that the threat of abortion at different gestational ages was more often diagnosed in women microsomatic body type. Premature delivery is also more frequent in the women with microsomatic body type.

Keywords: women's somatotype; noncarrying of pregnancy.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности. Невынашивание беременности является одной из актуальных государственных проблем, так как не только влечет за собой снижение рождаемости, но и оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины. Значимость проблемы усугубляется перинатальными исходами. В тех случаях когда беременность заканчивается преждевременными родами и рождением жизнеспособного, но недоношенного ребенка,

риск перинатальной заболеваемости и смертности очень высок. При этом тяжесть заболевания и частота перинатальных потерь недоношенного новорожденного увеличивается с уменьшением гестационного срока [5, 7, 9].

Если хорошо известна роль инфекции в прерывании беременности [8], то значение соматотипа при невынашивании беременности на различных сроках гестации остается невыясненным.

Как известно, конституция представляет собой целостность морфологических и функциональных признаков организма, сложившихся на основе на-

следственных и приобретенных свойств организма. Соматотип служит определяющим фактором многих физических и психических проявлений жизнедеятельности человека [6]. В последнее время в нашей стране получила широкое применение методика определения соматотипа Р.Н. Дорохова (1985, 1991). В исследованиях этого автора конституциональная диагностика основана на приоритете морфологических признаков, а сама конституция рассматривается как совокупность общей и частной конституций. Соматотип понимается как эквивалент термина «конституция» [2, 3]. Недостаточно работ, изучающих невынашивание беременности у женщин различных типов телосложения при беременности, учитывая новые подходы в соматотипологии. А.Л. Костюк изучала особенности соматотипа беременных с невынашиванием с применением метода Галанта–Чтецова (1979) [4].

Учитывая тот факт, что частота невынашивания беременности остается высокой, целью нашего исследования явилось изучение невынашивания беременности у женщин различных типов телосложения на современном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На ранних сроках беременности обследовано 119 беременных женщин в возрасте от 19 до 37 лет, из них 59,7 % составили первородящие женщины, а 40,3 % — повторнородящие. Соматометрия и компьютерная соматодиагностика проведена по методике Р.Н. Дорохова (1991) [2, 3]. Исследование было одномоментным (поперечным) и осуществлялось на основе научной методологии доказательной медицины [1, 10] с соблюдением принципов добровольности и этического, информированного согласия женщин.

Результаты обрабатывались с применением пакета прикладных программ STATGRAPHICS plus for Windows 5,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из обследованных женщин 34 (28,6 %) имели макросоматический тип телосложения (МаС),

52 (43,7 %) пациентки — мезосоматический (МеС), а 33 (27,7 %) — микросоматический тип (МиС). Среднее значение веса у женщин макросоматического типа телосложения составило 79,25 кг, роста — 169,3 см, у беременных микросоматического типа соответственно 55,75 кг и 157,1 см, у пациенток мезосоматического типа — 63,15 кг и 164,7 см. У женщин макросоматического типа телосложения жировая масса тела составила 37 %, мышечная — 44 %, у беременных микросоматического типа соответственно 30 и 40 %, у пациенток мезосоматического типа — 31 и 38 %.

В табл. 1 представлена частота невынашивания беременности в анамнезе у обследованных женщин.

Как свидетельствуют полученные данные, самопроизвольный выкидыш чаще встречался у представительниц микросоматического типа телосложения, реже у женщин мезосоматического типа. Так, ранний самопроизвольный выкидыш в группе женщин с микросоматическим типом встречался в 2 раза чаще, чем с мезосоматическим.

Особенности течения беременности у женщин разных типов телосложения приведены в табл. 2.

Как свидетельствуют полученные данные, имеются особенности течения беременности у женщин с различными соматотипами. Угроза прерывания беременности с ранних сроков гестации чаще встречалась у представительниц микросоматического типа телосложения по сравнению с макро- и мезосоматическим типом.

Нами проведен анализ течения родового акта у женщин с различными соматотипами. В табл. 3 представлены сведения о начале родовой деятельности у женщин обследуемых групп.

Обращает на себя внимание тот факт, что преждевременные роды чаще выявлены у представительниц микросоматического типа телосложения — 15,1 % по сравнению с женщинами макро- и мезосоматотипов: 11,7 и 5,8 % соответственно.

Нами были проанализированы особенности родоразрешения у женщин обследуемых групп (табл. 4).

Через естественные родовые пути были родоразрешены 82,4 % женщин с макросоматическим

Таблица 1

Частота невынашивания беременности в анамнезе у женщин обследуемых групп

Невынашивание беременности в анамнезе	МаС-тип (n = 34)		МеС-тип (n = 52)		МиС-тип (n = 33)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Ранний самопроизвольный выкидыш	5	14,7	5	9,6	7	21,2*
Поздний самопроизвольный выкидыш	3	8,8	2	3,9	4	12,1*

Примечание: * различия показаны относительно группы женщин мезосоматического типа, $p < 0,05$

Таблица 2

Особенности течения беременности у женщин обследуемых групп

Течение беременности	МаС-тип (<i>n</i> = 34)		МеС-тип (<i>n</i> = 52)		МиС-тип (<i>n</i> = 33)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Без осложнений	11	32,4*	28	53,8	11	33,3*
Осложненное	23	67,6*	24	46,2	22	66,7*
Угрожающий самопроизвольный выкидыш:						
ранний	2	5,9	2	3,8	5	15,1*#
поздний	2	5,9	—	—	3	9,1*
Угрожающие преждевременные роды	6	17,6	5	9,6	9	27,3*#

Примечание: * различия показаны относительно группы женщин мезосоматического типа, *p* < 0,05; # различия показаны относительно группы женщин макросоматического типа, *p* < 0,05

Примечание: * различия показаны относительно группы женщин мезосоматического типа, $p < 0,05$; # различия показаны относительно группы женщин макросоматического типа, $p < 0,05$

Таблица 3

Начало родовой деятельности в обследуемых группах

Роды	Соматотип женщин					
	МаС-тип (<i>n</i> = 34)		МеС-тип (<i>n</i> = 52)		МиС-тип (<i>n</i> = 33)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Преждевременные:	4	11,7	3	5,8	5	15,1*
с 22-й до 28-й нед.	—	—	—	—	—	—
с 28-й до 31-й нед.	1	2,9	—	—	1	3,1
с 31-й до 34-й нед.	1	2,9	1	1,9	2	6,1
с 34-й до 37-й нед.	2	5,9	2	3,8	2	6,1
Срочные	28	82,4*	48	92,3	26	78,8*
Запоздалые	2	5,9*	1	1,9	2	6,1*

Примечание: * различия показаны относительно группы женщин мезосоматического типа, $p < 0,05$

Таблица 4

Способ родоразрешения в обследуемых группах

Родоразрешение	Соматотип женщин					
	МаС-тип (<i>n</i> = 34)		МеС-тип (<i>n</i> = 52)		МиС-тип (<i>n</i> = 33)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Роды через естественные родовые пути	28	82,4	47	90,4	25	75,8*
Абдоминальное родоразрешение	6	17,6	5	9,6	8	24,2*

Примечание: * различия показаны относительно группы женщин мезосоматического типа, $p < 0,05$

типом, 90,4 % — с мезосоматическим и 75,8 % — с микросоматическим. Наиболее высоким уровнем абдоминального родоразрешения был в группе женщин с микросоматическим типом — 24,2 % против 17,6 и 9,6 % у женщин макро- и мезосоматического типа соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о ряде особенностей течения беременности у представительниц различных соматотипов. Было отмечено, что угроза прерывания беременности на разных сроках гестации была чаще диагностирована у женщин

микросоматического типа телосложения. Преждевременные роды также чаще встречались у представительниц микросоматического типа телосложения. Определение соматотипа у беременных женщин позволяет отнести их в группу риска по невынашиванию беременности, что необходимо учитывать при ведении беременной с ранних сроков гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 392 с. [Vlasov VV. Introduction to evidence-based medicine. Moscow: MediaSfera; 2001. 392 p. (In Russ.)]

2. Дорохов Р.Н. Новое в учении о конституции // Современ. антропология в мед. и спорт. практике. – 1990. – С. 47–48. [Dorokhov RN. New in the doctrine of the constitution. *Sovremen. antropologiya v med. i sport. praktike*. 1990. P. 47-48. (In Russ.)]
3. Дорохов Р.Н. Соматотипирование детей и подростков // Новости спорт. и мед. антропологии. – 1991. – № 3. – С. 107–121. [Dorokhov RN. The somatotyping children and adolescents. *Novosti sport. i med. antropologii*. 1991;(3):107-121. (In Russ.)]
4. Костюк А.Л. Клинико-антропологическое прогнозирование, профилактика и лечение невынашивания беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Винница, 2002. [Kostyuk AL. Clinical-anthropological prediction, prevention and treatment of miscarriage. [dissertation] Vinnytsia; 2002. (In Russ.)]. http://www.dissland.com/catalog_ukr/klinikoantropologicheskoe_prognostirovanie_profilaktika_i_lechenie_nevuenashivaniya_beremennosti_avtoreferat.html.
5. Назаренко Ю.Г. Медико-социальные аспекты невынашивания беременности и пути профилактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с. [Nazarenko YuG. Medico-social aspects of pregnancy loss and ways to prevent. [dissertation] Moscow; 2006. 24 p. (In Russ.)]
6. Никитюк Б.А., Мороз В.М., Никитюк Д.Б. Теория и практика интегративной антропологии. – Киев; Винница: Медицина, 1998. – 300 с. [Nikityuk BA, Moroz VM, Nikityuk DB. Theory and practice of integrative anthropology. Kiev; Vinnytsia: Meditsina; 1998. 300 p. (In Russ.)]
7. Радзинский В.Е. Акушерство: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 904 с. Radzinskiy VE. Akusherstvo: uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 904 p. (In Russ.)]
8. Савичева А.М. Инфекции матери, плода и новорожденного // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С. 3–8. [Savicheva AM. Infections in mother, fetus and newborn infant. *Pediatr*. 2014;5(3):3-8. (In Russ.)]
9. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Актуальные проблемы невынашивания беременности: руководство для практических врачей. – М.: Триада-Х; 2009. – 561 с. [Sidel'nikova VM, Sukhikh GT. Actual problems of miscarriage. Moscow: Triada-Kh; 2009. 561 p. (In Russ.)]
10. Greenhalgh T. How to read a paper. The basics of evidence-based medicine. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2006. 248 p.

◆ Информация об авторах

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

Кристина Гурамовна Томаева — канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 2. ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: tomaevakg@mail.ru.

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

◆ Information about the authors

Sergey N. Gaydukov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: gaiducovsn@yandex.ru.

Kristina G. Tomaeva — MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No 2. North-Ossetian State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: tomaevakg@mail.ru.

Elena N. Komissarova — PhD, Professor, Department of Human Anatomy. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: komissaren@yandex.ru.

IgE-ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АЛЛЕРГЕНАМ ГРИБКОВ *RHIZOPUS NIGRICANS* И *CLADOSPORIUM HERBARUM* У ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМИ АЛЛЕРГОЗАМИ

© О.П. Гурина, Е.А. Дементьева, А.Е. Блинов, О.Н. Варламова, В.И. Тимохина

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

Поступила в редакцию: 17.10.2016

Принята к печати: 30.10.2016

Проведено обследование 111 детей с диагнозом респираторный аллергоз (аллергический ринит, аллергический трахеобронхит, обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма) в возрасте от 1 года до 17 лет, из них 58 детей имеют диагноз atopическая бронхиальная астма разной степени тяжести. Все дети находятся в группе риска по развитию грибковой сенсибилизации, имея бытовой контакт с данными аллергенами. Аллергодиагностика проводилась методом иммуноферментного анализа с использованием педиатрической панели, а также грибковых (*Rhizopus nigricans*, *Cladosporium herbarum*) биотинилированных аллергенов. В результате исследования выявлено, что аллергены плесневых грибов *Rhizopus nigricans* и *Cladosporium herbarum* являются причинно-значимым фактором развития респираторного аллергоза, в том числе бронхиальной астмы, у детей группы риска. Наиболее часто высокий уровень гиперчувствительности к *Rhizopus nigricans* отмечается у детей в возрасте 2–5 лет, к *Cladosporium herbarum* — в возрасте 6–9 лет, сочетанно к обоим грибковым аллергенам — в возрасте 10–17 лет. Корреляции между выраженностью atopического процесса и степенью сенсибилизации к грибковым аллергенам не обнаружено. Все дети с atopической бронхиальной астмой имеют поливалентную сенсибилизацию. Аллергены плесневых грибов *Rhizopus nigricans* и *Cladosporium herbarum* должны учитываться в составлении диагностической панели для детей группы риска. Необходимо сопровождение медикаментозной терапии респираторных аллергозов у детей мероприятиями, направленными на элиминацию причинно-значимых микогенных аллергенов из бытового окружения.

Ключевые слова: микогенная сенсибилизация; *Rhizopus nigricans*; *Cladosporium herbarum*; респираторный аллергоз; аллергодиагностика; специфический IgE.

IgE-HYPERSENSITIVITY TO ALLERGENS OF THE FUNGI *RHIZOPUS NIGRICANS* AND *CLADOSPORIUM HERBARUM* IN CHILDREN WITH RESPIRATORY ALLERGIES

© O.P. Gurina, E.A. Dementeva, A.E. Blinov, O.N. Varlamova, V.I. Timokhina

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

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(4):61-66

Received: 17.10.2016

Accepted: 30.10.2016

A survey of 111 children diagnosed with respiratory allergies (allergic rhinitis, allergic bronchitis, obstructive bronchitis, recurrent bronchitis, bronchial asthma) aged 1 year to 17 years, of which 58 children have a diagnosis of atopical bronchial asthma of different severity. All children are at risk for the development of fungal sensitization, having a household contact with these allergens. Allergological diagnostics was performed by ELISA using a panel of pediatric and fungal (*Rhizopus nigricans* and *Cladosporium herbarum*) biotinylated allergens. As a result of the study revealed that allergens mold *Rhizopus nigricans* and *Cladosporium herbarum* are the causal significant factor in the development of respiratory allergies, including asthma, in children at risk. Most often a high level of hypersensitivity to *Rhizopus nigricans* is seen in children aged 2-5 years, *Cladosporium herbarum* – aged 6-9 years, concomitant to both fungal allergens at the age of 10-17 years. The correlation between the severity of atopical process and degree of sensitization to fungal allergens was not detected. All children with atopical asthma have polyvalent sensitization. Allergens mold *Rhizopus nigricans* and *Cladosporium herbarum* must be taken into account in the preparation of a diagnostic panel for children with respiratory allergies at risk. It is necessary to support drug therapy of respiratory allergy in children the activities aimed at elimination of cause significant fungal sensitization everyday surroundings.

Keywords: fungal sensitization, *Rhizopus nigricans*, *Cladosporium herbarum*, respiratory allergies, allergic diagnosis, specific IgE.

Согласно данным эпидемиологических исследований аллергические заболевания выявляются у 10–15 % детей в различных регионах Российской Федерации. Их развитие приводит к срыву адапционно-приспособительных реакций организма. На современном этапе аллергические заболевания у детей имеют тенденцию к более тяжелому течению [3].

Немаловажную роль в развитии аллергических заболеваний играют плесневые грибки. В иммунной системе под воздействием антигенных структур грибов формируются различные патологические процессы, в том числе аллергические реакции I типа, обусловленные IgE-механизмами, а также аллергические реакции II, III и IV типов [5, 7]. Микромицеты способны колонизировать дыхательные пути и вызывать постоянную аллергенную стимуляцию [6]. Длительная персистенция спор в организме способствует развитию иммунных реакций с образованием специфических IgG и IgA [11].

Споры плесневых грибов обладают выраженной сенсибилизирующей активностью и выполняют этиологическую роль в развитии бронхиальной астмы, аллергического риноконъюнктивита, атопического дерматита. Аллергию могут вызывать как живые, так и мертвые грибы [8]. При этом при астме средней степени тяжести микогенная аллергия диагностируется чаще, чем при легкой форме течения данного заболевания [10].

Микогенная аллергизация проявляется зачастую в виде поливалентной сенсибилизации к нескольким видам грибов [1]. Причинно-значимые грибковые аллергены диагностируются, по разным данным, у 20–65 % людей, страдающих аллергопатологией [2, 12], в том числе у 20–25 % больных бронхиальной астмой [14]. Установлено, что в 3–6 % случаев бронхиальная астма развивается вследствие сенсибилизирующего воздействия исключительно грибковых спор [9].

Споры микромицетов присутствуют в воздушной среде и бытовом окружении человека [2]. Они являются важнейшими аэроаллергенами, их концентрация в воздухе в регионах с влажным умеренным климатом в сотни раз превышает концентрацию пыльцы растений [10]. Концентрация спор зависит от санитарно-эпидемиологических характеристик жилища, сезонных колебаний с преобладанием в весенне-летний период, географического положения местности и ее экологии [2]. Размеры спор различных грибов имеют размер от 1 до 40 мкм, что способствует их глубокому проникновению в систему бронхиального дерева [11].

Согласно литературным данным у лиц с субъективными жалобами на кожные и респираторные про-

явления аллергического характера в спектре микогенной сенсибилизации преобладает аллергизация к грибкам родов *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium*, а также *Cladosporium herbarum* и *Rhizopus* [2, 9, 11].

Согласно проведенным исследованиям в 76,5 % квартир с визуальными признаками плесневого поражения концентрация грибковых спор выше условно-допустимой нормы — 500 КОЕ/м³. Преобладающими грибами являются *Penicillium spp.* (92,5 % выявляемости в воздухе помещений), *Aspergillus spp.* (81,1 %), *Cladosporium spp.* (34,4 %), а также *Rhizopus spp.* (34,4 %). При этом установлена высокая корреляция между обнаружением спор микромицетов в воздухе помещений и наличием специфических IgE к грибковым аллергенам в сыворотке крови жителей данных помещений [5].

Плесневые грибы родов *Rhizopus* и *Cladosporium* являются распространенными компонентами домашней пыли [11]. Грибки рода *Rhizopus* выживают только в очень влажных условиях и очень чувствительны к низкой влажности [15]. Они вызывают серую, или головчатую, плесень овощей и фруктов, сухую гниль початков кукурузы, корзинок подсолнечника. При неблагоприятных условиях обуславливают плесневение семян культурных растений при их хранении и высеве в грунт [4]. *Rhizopus spp.* можно обнаружить в виде черной плесени на хлебе [8]. Грибки рода *Cladosporium* выживают в относительно влажных условиях и чувствительны к недостатку влаги [15]. Источником данных грибов являются мертвые растения, старые оконные рамы, текстиль, кожа, сыры, злаки [13].

Цель работы: оценить специфическую IgE-зависимую гиперчувствительность к грибкам *Rhizopus nigricans* и *Cladosporium herbarum* у детей с респираторными аллергиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 111 детей с диагнозом респираторный аллергоз (аллергический ринит, аллергический трахеобронхит, обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма) в возрасте от 1 года до 17 лет, из них 58 детей имеют диагноз атопическая бронхиальная астма разной степени тяжести. Все дети находятся в группе риска по развитию грибковой сенсибилизации, имея бытовой контакт с данными аллергенами.

Аллергодиагностика проводилась методом иммуноферментного анализа с использованием педиатрической панели, а также грибковых (*Rhizopus nigricans*, *Cladosporium herbarum*) биотинилированных аллергенов («Алкор Био», Санкт-Петербург). Интерпретация результатов ИФА представлена в табл. 1.

Таблица 1

Интерпретация результатов ИФА

Концентрация IgE, МЕ/мл	Уровень специфического IgE
≤ 1,0	Низкий
1,1–5,0	Умеренный
5,1–25	Высокий
≥ 25,1	Очень высокий

Таблица 2

Сенсибилизация к аллергенам плесневых грибов *Rhizopus nigricans* и *Cladosporium herbarum* у детей с респираторными аллергиями по результатам исследований

Уровень сенсибилизации	<i>Rhizopus nigricans</i> (n = 111)	<i>Cladosporium herbarum</i> (n = 111)
Сенсибилизация отсутствует	3,6 % (n = 4)	0,9 % (n = 1)
Низкий	18,0 % (n = 20)	15,3 % (n = 17)
Умеренный	49,5 % (n = 55)	51,4 % (n = 57)
Высокий	27,1 % (n = 30)	31,5 % (n = 35)
Очень высокий	1,8 % (n = 2)	0,9 % (n = 1)

Статистическая обработка полученных результатов — Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сенсибилизация к грибкам *Rhizopus nigricans* и *Cladosporium herbarum* при респираторных аллергиях выявлена в 52,3 % случаев. Среди детей с гиперчувствительностью к грибковым аллергенам сенсибилизация к *Rhizopus nigricans* определяется у 78,4 % детей. 39,0 % обследованных имеют высокий и очень высокий уровень аллергизации. Сенсибилизация к грибкам рода *Cladosporium* отмечается у 83,8 % детей с грибковой гиперчувствительностью. У 38,7 % детей выявлена высокая и очень высокая чувствительность к спорам *Cladosporium*

herbarum. Сочетанная сенсибилизация к грибкам родов *Rhizopus* и *Cladosporium* обнаружена у 67,2 % пациентов (табл. 2).

Высокий уровень сенсибилизации к *Rhizopus nigricans* наиболее часто встречается у детей в возрасте 2–5 лет (42 % случаев), к *Cladosporium herbarum* — в возрасте 6–9 лет (37 % случаев), сочетанно — у детей 10–17 лет (27,3 % случаев).

Все дети с atopической бронхиальной астмой имели в разной степени выраженности сенсибилизацию к спорам плесневых грибов *Rhizopus nigricans* и *Cladosporium herbarum*. При этом высокая и очень высокая степень аллергизации к *Rhizopus nigricans* отмечается у 36,2 % детей, к *Cladosporium herbarum* — у 46,3 % (рис. 1).

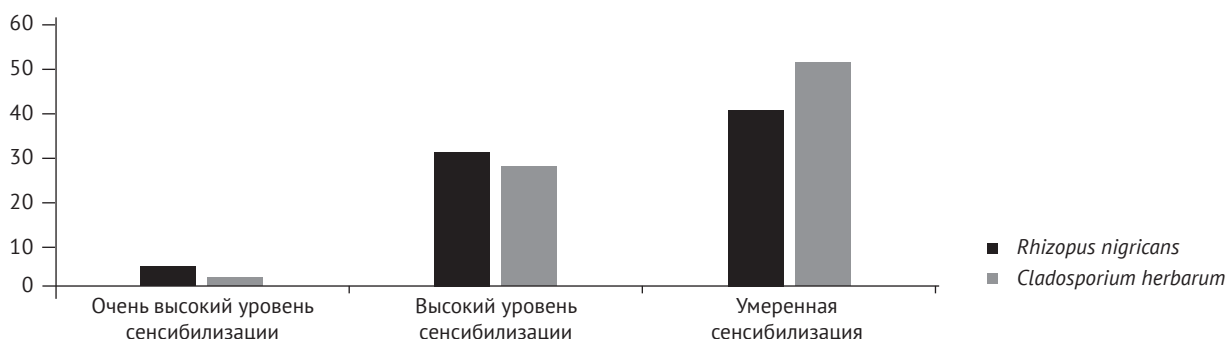


Рис. 1. Сенсибилизация к грибкам *Rhizopus nigricans* и *Cladosporium herbarum* у детей с бронхиальной астмой

Таблица 3

Уровень общего IgE у детей с высоким уровнем грибковой сенсibilизации (МЕ/мл)

Возраст, количество детей	Сенсибилизация к <i>Rhizopus nigricans</i>	Сенсибилизация к <i>Cladosporium herbarum</i>	Сенсибилизация к <i>Rhizopus nigricans</i> и <i>Cladosporium herbarum</i>
	Медиальное значение, МЕ/мл (Q1–Q3)		
2–5 лет <i>n</i> = 16	246,9 (32,0–770,4)	457,6 (12,96–645,3)	281,0 (16,29–714,5)
6–9 лет <i>n</i> = 27	503,8 (42,43–863,4)	470,0 (19,63–1022,0)	488,0 (78,79–1069,0)
10–17 лет <i>n</i> = 11	319,6 (50,15–589,3)	263,8 (96,3–360,1)	253,0 (41,47–592,6)

Уровень общего IgE среди детей с причинно-значимой сенсибилизацией к спорам грибов превышает возрастную норму у 73,7 % обследованных детей, достигая максимального среднего значения среди детей 6–9 лет (табл. 3). При этом корреляции между выраженностью атопического процесса и степенью сенсибилизации к грибковым аллергенам не обнаружено.

Все дети с атопической бронхиальной астмой имеют поливалентную сенсибилизацию (рис. 2). При этом причинно-значимой сенсибилизации на пыльцевые аллергены не обнаружено. Среди сочетанной сенсибилизации у детей с грибковой гиперчувствительностью преобладает повышенная реакция

на аллерген домашней пыли (у 84,2 % обследованных), на белок коровьего молока (у 82,4 % детей), на рожь (в 61,4 % случаев).

Сенсибилизация к *Rhizopus nigricans* наиболее часто сочетается с гиперчувствительностью к аллергенам домашней пыли (55,6 %), а также злаковым аллергенам (44,4 %), эпидермальным аллергенам (33,3 %), белку коровьего молока (33,3 %).

Гиперчувствительность к грибкам *Cladosporium herbarum* сопровождается повышенной аллергизацией к злакам (78,8 %), домашней пыли (50 %), эпидермальным аллергенам (50 %), аллергией к белку коровьего молока (50 %), к инсектным аллергенам (28,6 %).

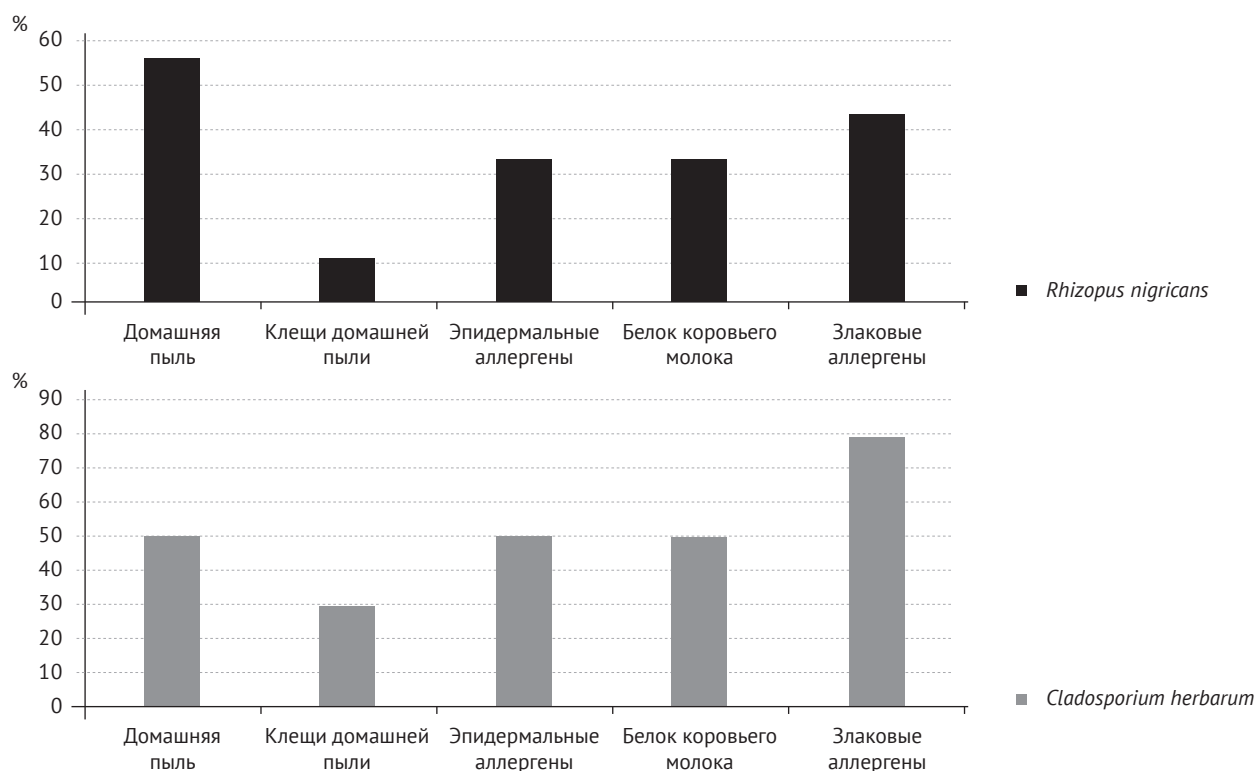


Рис. 2. Структура сочетанной сенсибилизации к бытовым, эпидермальным, пищевым аллергенам и плесневым грибам

ВЫВОДЫ

1. Аллергены плесневых грибов *Rhizopus nigricans* и *Cladosporium herbarum* являются причинно-значимым фактором развития респираторного аллергоза, в том числе бронхиальной астмы, у детей группы риска.
2. Наиболее часто высокий уровень гиперчувствительности к *Rhizopus nigricans* отмечается у детей в возрасте 2–5 лет, к *Cladosporium herbarum* — в возрасте 6–9 лет, сочетанно к обоим грибковым аллергенам — в возрасте 10–17 лет.
3. Корреляции между выраженностью атопического процесса и степенью сенсибилизации к грибковым аллергенам не обнаружено.
4. Все дети с атопической бронхиальной астмой имеют поливалентную сенсибилизацию. Гиперчувствительность к грибковым аллергенам наиболее часто сочетается с повышенной реакцией на аллерген домашней пыли, на белок коровьего молока, на рождь.
5. Аллергены плесневых грибов *Rhizopus nigricans* и *Cladosporium herbarum* должны учитываться в составлении диагностической панели для детей группы риска.
6. Медикаментозная терапия респираторных аллергозов у детей должна сопровождаться мероприятиями по элиминации причинно-значимых микогенных аллергенов из бытового окружения.
4. Дьяков Ю.Т., ред. Ботаника: учебник. – М.: МГУ; 2007. [D'yakov YuT, ed. Botanika: uchebnik. Moscow: MGU; 2007. (In Russ.)]
5. Козлова Я.И., Васильева Н.В., Чилина Г.А., и др. Микогенная аллергия у жителей помещений, пораженных микромицетами // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т. 10. – № 2. – С. 17–21. [Kozlova YaI, Vasil'eva NV, Chilina GA, et al. Mycogenic allergy in inhabitants of areas affected by micromycetes. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2008;10(2):17-21. (In Russ.)]
6. Козлова Я.И., Фролова Е.В., Филипова Л.В., и др. Микогенная сенсибилизация у пациентов с бронхиальной астмой в Санкт-Петербурге // Медицинская иммунология. – 2015. – № 17. – С. 67. [Kozlova YaI, Frolova EV, Fillipova LV, et al. Mycogenic sensitization in patients with bronchial asthma in St Petersburg. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015;(17):67. (In Russ.)]
7. Митин Ю.А., Пастушенков В.Л., Углина О.А. Характеристика особенностей клинического течения, изменений иммунной системы у детей, больных острой дизентерией, имевших колонизацию кишечника грибами *Aspergillus flavus* // Медицинская иммунология. – 2015. – № 17. – С. 119–120. [Mitin YuA, Pastushenkov VL, Uglina OA. The characteristic features of clinical course, changes in immune system in children, patients with acute dysentery, which had colonization of gut fungi *Aspergillus flavus*. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015;(17):119-120. (In Russ.)]

ЛИТЕРАТУРА

1. Бержец В.М., Коренева Е.А., Хлгатын С.В., и др. Выявление грибковой сенсибилизации у детей с атопическими заболеваниями // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13. – № (4–5). – С. 349. [Berzhets VM, Koreneva EA, Khlgatyan SV, et al. Identification of fungal sensitization in children with atopic diseases. *Meditsinskaya immunologiya*. 2011;13(4-5):349. (In Russ.)]
2. Бержец В.М., Хлгатын С.В., Коренева Е.А., и др. Изучение распространенности сенсибилизации к плесневым грибам у жителей Москвы и Московской области // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – Т. 3. – С. 18–22. [Berzhets VM, Khlgatyan SV, Koreneva EA, et al. The study of the prevalence of sensitization to mold fungi from residents of Moscow and Moscow region. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2012;3:18-22. (In Russ.)]
3. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., и др. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 4. – С. 95–104. [Gurina OP, Dement'eva EA, Blinov AE, et al. The peculiarities of immune response in atopy in children. *Pediatr*. 2014;5(4):95-104. (In Russ.)]
8. Митрофанов В.С., Козлова Я.И. Плесени в доме (обзор) // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 10–18. [Mitrofanov VS, Kozlova YaI. Mold in the house (review). *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2004;6(2):10-18. (In Russ.)]
9. Мюллер Э., Лёффлер В. Микология: учебник. – М.: Мир, 1995. [Myuller E, Leffler V. Mikologiya: uchebnik. Moscow: Mir; 1995. (In Russ.)]
10. Титова Н.Д. Комплексная диагностика различных вариантов микогенной аллергии при бронхиальной астме // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 3. – С. 101–108. [Titova ND. Complex diagnostic of different variants of mycogenic allergy in bronchial asthma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2011;(3):101-108. (In Russ.)]
11. Титова Н.Д. Разнообразие механизмов микогенной аллергии при атопической бронхиальной астме // Астма. – 2011. – Т. 12. – № 1. – С. 5–10. [Titova ND. A variety of mechanisms mycogenic allergy in atopic bronchial asthma. *Astma*. 2011;12(1):5-10. (In Russ.)]
12. Титова Н.Д., Новиков П.Д. Анализ микогенной сенсибилизации у больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13. – № 4–5. – С. 357. [Titova ND, Novikov PD. Analysis of mikogenic sensitization

- in patients with bronchial asthma. *Meditsinskaya immunologiya*. 2011;13(4-5):357. (In Russ.)]
13. Fung F, Hungson WG. Health effects of indoor fungal bioaerosol exposure. *Appl Occup Environ Hyg*. 2003;18(7):535–544. doi: 10.1080/10473220301451.
 14. Mari A, Schneider P, Wally V. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1429-1438. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01783.x.
 15. Takatory K, Saito A, Yasueda H. The effect of house design and environment on fungal movement in homes of bronchial asthma patients. *Mycopathologia*. 2000;152:41–49. doi: 10.1023/A:1011933627275.

◆ Информация об авторах

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

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

Александр Евгеньевич Блинов — старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aleks.blinov@mail.ru.

Варламова Ольга Николаевна — старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ol.varlamova@bk.ru.

Вера Ивановна Тимохина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vera-timokhina@bk.ru.

◆ Information about the authors

Olga P. Gurina — MD, PhD, Senior Researcher, Research Center. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Elena A. Dementeva — Junior researcher, Research Center. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Aleksandr E. Blinov — Senior Researcher, Research Center. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: aleks.blinov@mail.ru.

Olga N. Varlamova — Senior Researcher, Research Center. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: ol.varlamova@bk.ru.

Vera I. Timokhina — MD, PhD, Senior Researcher, Research Center. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: vera-timokhina@bk.ru.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

© И.А. Деев¹, К.В. Куликова¹, О.С. Кобякова¹, Е.С. Куликов¹, А.В. Холопов³, И.А. Степанов², И.Н. Антонова⁵, Е.Г. Быбченко², К.Е. Гольцман⁷, Е.Н. Доровская⁶, Е.Н. Кожевникова², Л.В. Ледяйкина⁴, Н.А. Макарова⁶, М.А. Пермьякова⁵, Н.Г. Попова⁶, А.А. Страдина⁴, Л.А. Федорова⁸, А.А. Фоменко⁷, Е.С. Харитонов⁷, Е.Б. Ходосевич⁷, И.Н. Чугайнова⁵

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск;

² ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Томск;

³ Департамент здравоохранения Томской области;

⁴ ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр», Саранск;

⁵ ГБУЗ Пермского края «Ордена „Знак Почета“ Пермская краевая клиническая больница», Пермь;

⁶ ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», Чита;

⁷ Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская больница № 17 Св. Николая Чудотворца», Санкт-Петербург;

⁸ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 20.10.2016

Принята к печати: 28.11.2016

Работа посвящена анализу клинической характеристики детей с различной массой тела при рождении, включенных в многоцентровое когортное исследование новорожденных. В исследовании проанализированы данные 572 детей, которые были стратифицированы в зависимости от массы тела при рождении (нормальная, низкая, очень низкая и экстремально низкая масса тела). В рамках протокола исследования был предусмотрен визит включения пациента на момент рождения (Визит 0), ретроспективный сбор анамнестических данных об отце и матери (Визит –1) и визит проспективного наблюдения детей в возрасте 12 месяцев (Визит 1). В результате проведенного анализа установлено, что увеличение частоты оперативного родоразрешения и наименьшее количество баллов по шкале Апгар, а также наличие исследованных патологических состояний в наибольшей степени характерны для детей, имевших массу тела при рождении менее 1500 г. При этом вероятность сочетания трех и более заболеваний (описанных в рамках данной работы) в случае рождения ребенка с экстремально низкой массой тела при рождении была выше в 44 раза (ОШ = 44,52; ДИ 95 % 15,5–127,5), в то время как при достижении новорожденным очень низкой массы тела при рождении шансы развития трех и более патологических состояний были достоверно выше только в 7 раз (ОШ = 7,12; ДИ 95 % 2,4–20,9) в сравнении с детьми, имевшими низкую массу тела. В этой связи существует необходимость не только использования современных технологий выхаживания маловесных новорожденных, но и обеспечение превентивной помощи в группе женщин с высокой степенью перинатального риска и угрозой преждевременных родов, позволяющей пролонгировать беременность до 32 недель и/или массы тела плода свыше 1000 г, которая может способствовать улучшению показателей выживаемости недоношенных пациентов и предупреждению в будущем тяжелых инвалидизирующих состояний.

Ключевые слова: недоношенные; ретинопатия недоношенных; бронхолегочная дисплазия (БЛД); некротический энтероколит (НЭК); внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК); транзиторный гипотиреоз; артериальный проток.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF NEWBORN WITH DIFFERENT BIRTH WEIGHT (RESULTS OF A MULTICENTER COHORT STUDY)

© I.A. Deev¹, K.V. Kulikova¹, O.S. Kobyakova¹, E.S. Kulikov¹, A.V. Holopov³, I.A. Stepanov², I.N. Antonova⁵, E.G. Bybchenko², K.E. Holtzman⁷, E.N. Dorovskaya⁶, E.N. Kozhevnikova², L.V. Ledyaykina⁴, N.A. Makarova⁶, M.A. Permjakova⁵, N.G. Popova⁶, A.A. Stradina⁴, L.A. Fedorova⁸, A.A. Fomenko⁷, E.S. Kharitonova⁷, E.B. Khodosevich⁷, I.N. Chugainova⁵

¹ Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia;

² Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia;

³ Tomsk Region Health Department, Russia;

⁴ Mordovia Republican Clinical perinatal center, Saransk, Russia;

⁵ Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia;

⁶ Trans-Baikal regional perinatal center, Chita, Russia;

⁷ St Nicholas Children's Municipal Hospital No 17, Saint Petersburg, Russia;

⁸ St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2016;7(4):67-76

Received: 20.10.2016

Accepted: 28.11.2016

This article is dedicated to analysis of clinical characteristics of children with different birth weight included in the multicenter cohort study of newborns. The study analyzed data 572 children who were stratified according to birth weight (normal, low, very low and extremely low body weight). As part of the protocol incorporating the patient's visit was provided at the time of birth (visit 0), a retrospective collection of anamnestic data about the mother (Visit -1) and visit prospective study of children aged 12 months (Visit 1). As a result of the analysis, it was found that the increase in frequency of operative delivery, and reduction of Apgar score and the presence of the studied pathological conditions, to the greatest extent, common in children who had birth weight of less than 1500 in this case. The probability of a combination of 3 or more conditions (described in this paper), in the case of a child with an extremely low birth weight was higher in the 44-fold (OR = 44.52; CI95% 15,5-127,5), while when the newborn had very low birth weight – a chance of development was significantly higher only in the 7-fold (OR = 7.12; CI95% 2,4-20,9) compared with children who had a low birth weight. In this regard, there is a need not only to the use of modern technologies nursing of low birth weight infants, but also provide preventive care in a group of women with a high degree of perinatal risk and risk of preterm delivery, allowing prolong pregnancy up to 32 weeks and/or weight of the fruit body of more than 1000 g, which can improve the survival rates of patients and the prevention of premature severe disabling conditions in the future.

Keywords: premature; retinopathy of prematurity (ROP); bronchopulmonary dysplasia (BPD); necrotizing enterocolitis (NEC); intraventricular hemorrhage (IVH); transient hypothyroidism; patent ductus arteriosus.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря созданию на территории Российской Федерации (РФ) перинатальных центров, оказывающих высокотехнологичную и специализированную помощь и обеспечивающих внедрение современных технологий в области выхаживания детей с массой тела при рождении менее 2500 г и сроком гестации менее 37 недель, выживаемость таких новорожденных имеет тенденцию к увеличению [1, 3, 4, 8].

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, число недоношенных детей в настоящее время составляет порядка 20 % [1, 5, 7]. При этом по мере снижения неонатальной смертности маловесных новорожденных все большее влияние на прогноз жизни и здоровья таких детей в будущем оказывают состояния, ассоциированные с недоношенностью: бронхолегочная дисплазия (БЛД), некротический энтероколит (НЭК), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), ретинопатия, нарушения слуха, транзиторный гипотиреоз и др. [2, 4, 6, 8–10].

В этой связи интересным представляется анализ клинической характеристики детей с различной массой тела, что явилось одной из целей спланированного и проведенного нами многоцентрового, когортного исследования новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, проведенном по единому протоколу, приняли участие 5 перинатальных центров: г. Томск, г. Саранск, г. Пермь, г. Чита, г. Санкт-Петербург (включение исследовательских центров в настоящий момент открыто для всех желающих, набор пациентов продолжается, подробная информация представлена на сайте ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации <http://www.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/npkin/>). Во всех центрах в исследование были включены дети, рожденные живыми, вне зависимости от срока гестации и массы тела при рождении, а также при условии подписания информированного согласия со стороны родителей и/или законных представителей ребенка. Критериями исключения являлись нежелание родителей и/или законных опекунов пациента принимать участие в исследовании на любом из этапов, а также несоответствие пациента критериям включения.

В рамках протокола был предусмотрен визит включения пациента на момент рождения (Визит 0), на котором происходила регистрация следующих данных: антропометрические показатели (масса и длина тела, окружность груди и живота), путь родоразрешения, оценка по шкале Апгар, необходимость проведения дополнительной оксиге-



Рис. 1. Схема исследования: *Норм. МТ – нормальная масса тела; НМТ – низкая масса тела; ОНМТ – очень низкая масса тела; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

нации и/или респираторной поддержки в 36 недель постконцептуального возраста или 56 суток жизни (в зависимости от срока гестации при рождении), данные первичного инструментального обследования (ультразвуковое исследование головного мозга, внутренних органов, аудиологический скрининг) и заключения врачей-специалистов; ретроспективный сбор анамнестических данных об отце и матери в течение 6 месяцев до момента наступления беременности и в течение всего периода вынашивания ребенка (Визит –1), а также визит проспективного наблюдения детей в возрасте 12 месяцев (Визит 1) (рис. 1).

В результате изучения анамнестических данных матери установлено, что отдельно взятые характеристики биологического и социального анамнеза женщины (возраст, масса тела, рост, хроническая сопутствующая патология, курение во время беременности, отсутствие высшего образования, незамужний статус и т. д.) достоверно сопряжены с вероятностью рождения ребенка с массой тела менее 2500 г. Так, например, изолированный показатель массы тела женщины при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг ассоциирован с 6-кратным увеличением шанса рождения маловесного новорожденного (ОШ = 5,79; ДИ 95 % 3,5–9,4),

вместе с тем сочетание таких факторов, как возраст матери старше 35 лет, рост менее 165 см и анемия во время беременности, взаимосвязано с 12-кратным увеличением вероятности рождения ребенка с массой тела менее 2500 г (ОШ = 12,18; ДИ 95 % 1,6–93,9) в сравнении с женщинами, не имевшими данных факторов риска. Комплекс других характеристик матери: масса тела при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг и рост менее 165 см, а также наличие хронических заболеваний, вне зависимости от локализации, ассоциированы с 14-кратным увеличением шанса рождения маловесного пациента (ОШ = 14,40; ДИ 95 % 2,9–70,5).

Данная статья посвящена анализу клинической характеристики пациентов, включенных в многоцентровое когортное исследование, на момент рождения (Визит 0) (см. рис. 1).

Для статистической обработки данных использован пакет программ Statistica for Windows version 10.0, а также программа Statcalc version 6 с целью расчета отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала 95 % (ДИ 95 %). При сравнении частот качественных признаков использовался критерий χ^2 , или 2-сторонний критерий Фишера. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни,

Таблица 1

Характеристика антропометрических показателей пациентов, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении

Антропометрические показатели	Дети, включенные в исследование <i>n</i> = 572			
	Норм. МТ [^] <i>n</i> = 83	НМТ [^] <i>n</i> = 188	ОНМТ [^] <i>n</i> = 179	ЭНМТ [^] <i>n</i> = 122
Масса, г	3333,11 ± 258,98	1941,67 ± 280,26	1319,16 ± 142,19	812,21 ± 139,59*
Рост, см	51,89 ± 1,78	44,21 ± 2,58	39,11 ± 2,36	33,93 ± 3,21*
Окружность головы, см	32,64 ± 1,02	30,64 ± 1,51	27,59 ± 1,52	24,19 ± 1,79*
Окружность груди, см	32,43 ± 1,05	28,14 ± 1,71	24,93 ± 1,52	21,69 ± 1,76*

Примечание: **p* < 0,05 при сравнении антропометрических показателей в группе 4 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney); [^]Норм. МТ — масса тела; [^]НМТ — низкая масса тела; [^]ОНМТ — очень низкая масса тела; [^]ЭНМТ — экстремально низкая масса тела

в связанных — критерий Вилкоксона. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные — в виде $X \pm x$, где X — среднее арифметическое, x — стандартное отклонение. Разницу значений считали значимой при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании проанализированы данные 572 детей (351 мальчик, 221 девочка), которые были распределены в зависимости от массы тела при рождении: 83 ребенка с нормальной массой тела (группа 1), 188 детей с низкой массой тела (группа 2), 179 пациентов с очень низкой массой тела (группа 3) и 122 новорожденных с экстремально низкой массой тела (группа 4) (см. рис. 1).

Анализ антропометрических параметров при рождении детей, включенных в исследование, показал, что наименьшие показатели зарегистрированы в группе с экстремально низкой массой тела (табл. 1).

Характеристика методов родоразрешения продемонстрировала, что во всей изучаемой популяции преобладающим способом было кесарево сечение (62,41 vs 37,59 %), *p* < 0,05. Стратификация пациентов, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении показала, что в группе с нормальной массой тела достоверно преобладало естественное рождение (91,57 vs 8,43 %), в то время как дети с НМТ, ОНМТ ЭНМТ чаще рождались с использованием метода оперативного родоразрешения (*p* < 0,05) (рис. 2). При этом установлено, что в изучаемой выборке снижение массы тела при рождении менее 2500 г ассоциировано с увеличением вероятности оперативного способа рождения более чем в 27 раз (ОШ = 27,33; ДИ 95 % 12,3–60,8) в сравнении с детьми, имевшими нормальную массу тела на момент Визита 0.

Оценка по шкале Апгар у пациентов в исследуемой популяции показала, что на 1-й минуте среднее количество баллов достоверно различалось во всех группах, при этом статистически наимень-

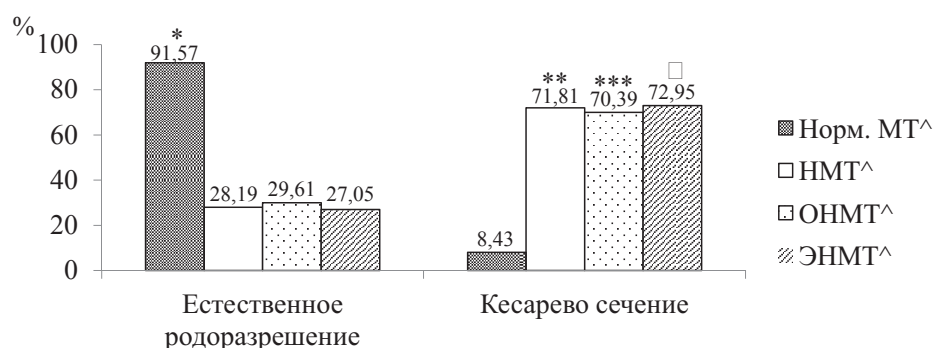


Рис. 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении и методов родоразрешения: **p* < 0,05 при сравнении детей в группе нормальной массы тела в зависимости от способа родоразрешения; ***p* < 0,05 при сравнении пациентов в группе НМТ в зависимости от способа родоразрешения; ****p* < 0,05 при сравнении пациентов в группе ОНМТ в зависимости от способа родоразрешения; # *p* < 0,05 при сравнении пациентов в группе ЭНМТ в зависимости от способа родоразрешения; [^]Норм. МТ — масса тела; [^]НМТ — низкая масса тела; [^]ОНМТ — очень низкая масса тела; [^]ЭНМТ — экстремально низкая масса тела

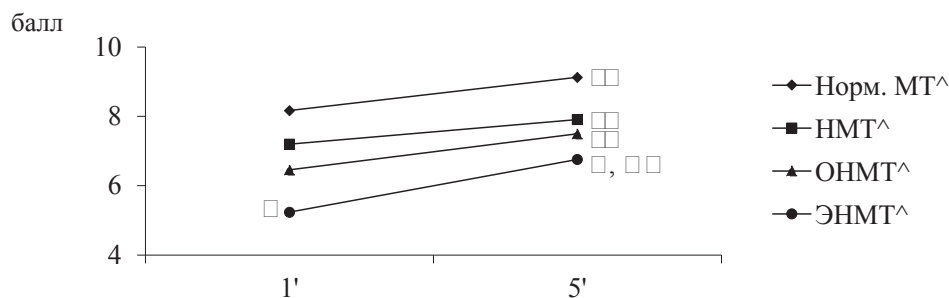


Рис. 3. Результаты оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах в зависимости от группы по массе тела при рождении: * $p < 0,05$ при сравнении показателя среднего балла по шкале Апгар между группами по массе тела (U-test Mann-Whitney); ** $p < 0,05$ при сравнении показателя среднего балла по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах (test Wilcoxon); [^]Норм. МТ — масса тела; [^]НМТ — низкая масса тела; [^]ОНМТ — очень низкая масса тела; [^]ЭНМТ — экстремально низкая масса тела

шее число было зарегистрировано в выборке детей с экстремально низкой массой тела при рождении ($5,24 \pm 1,65$ балла; $p < 0,05$) (рис. 3). В последующем наблюдении к 5-й минуте отмечался достоверный рост количества баллов во всех группах пациентов вне зависимости от массы тела при рождении, однако, несмотря на положительную динамику показателя, исследуемый параметр в выборке ЭНМТ был значимо ниже, при этом достоверные различия установлены во всех группах в сравнении с детьми, имевшими нормальную массу тела (см. рис. 3).

Корреляционный анализ показал наличие прямой статистической зависимости между массой тела при рождении и оценками по шкале Апгар на 1-й ($r = 0,70$; $p < 0,05$) и 5-й минутах ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

В структуре сопутствующих состояний у детей, включенных в исследование, было установлено, что в группе нормальной массы тела доля новорожденных, имевших какую-либо патологию, составила 5,26 %, в то время как в выборке детей с массой тела при рождении менее 2500 г данный показатель был равен 94,74 % ($p < 0,05$). Вероятность наличия заболеваний в неонатальном периоде (описанных в рамках данной работы) у новорожденных в группах НМТ, ОНМТ, ЭНМТ была в 25 раз выше (ОШ = 25,05; ДИ 95 % 13,3–47,4) в сравнении с детьми, имевшими нормальную массу тела на момент Визита 0.

Ретинопатия недоношенных в изучаемой популяции новорожденных достоверно чаще регистрировалась в группе ЭНМТ в сравнении с детьми, имевшими ОНМТ при рождении (63,93 vs 18,99 %; $p < 0,05$), при этом также было установлено статистически достоверное различие показателя среднего срока гестации у пациентов в группах ОНМТ ($28,94 \pm 1,37$ недели) и ЭНМТ ($26,15 \pm 1,46$ недели), имевших данное заболевание ($p < 0,05$). Вероят-

ность формирования ретинопатии недоношенных у пациентов с массой тела менее 1000 г была в 7 раз выше (ОШ = 7,56; ДИ 95 % 4,5–12,8) в сравнении с новорожденными, имевшими очень низкую массу тела при рождении.

Геморрагическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) I степени среди новорожденных, включенных в исследование, наиболее часто фиксировалось в группе ОНМТ в сравнении с группами НМТ и ЭНМТ (17,88 %; $p < 0,05$). Перинатальное поражение ЦНС (ПП ЦНС) гипоксически-ишемического генеза и развитие судорожного синдрома в неонатальном периоде в изучаемой популяции регистрировались только у пациентов с массой тела при рождении менее 2500 г, при этом частота была сопоставима между группами (табл. 2). Вероятность формирования геморрагического поражения ЦНС I степени в исследуемой популяции была в 2 раза выше у новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г (ОШ = 2,47; ДИ 95 % 1,3–4,6) в сравнении с детьми с низкой массой тела при рождении. Взаимосвязи между шансом возникновения внутрижелудочковых кровоизлияний II, III, VI степеней и группами пациентов, включенных в исследование, установлено не было, важно, что ЭНМТ при рождении в исследуемой популяции была ассоциирована с 3-кратным повышением вероятности развития судорожного синдрома в неонатальном периоде (ОШ = 3,11; ДИ 95 % 1,1–8,5) в сравнении с детьми, имевшими низкую массу тела при рождении.

Открытый артериальный проток и транзиторный гипотиреоз в изучаемой выборке детей достоверно реже встречались в группе пациентов, имевших НМТ при рождении, в сравнении с пациентами в выборках ОНМТ и ЭНМТ ($p < 0,05$) (табл. 2). Масса тела менее 1500 г в изучаемой популяции была ассоциирована с 5-кратным увеличением шанса персистирования открытого артериального про-

Таблица 2

Структура сопутствующих состояний у детей, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении

Сопутствующие состояния	Дети, включенные в исследование <i>n</i> = 572			
	Норм. МТ [^] <i>n</i> (%)	НМТ [^] <i>n</i> (%)	ОНМТ [^] <i>n</i> (%)	ЭНМТ [^] <i>n</i> (%)
Без сопутствующих состояний	65 (78,31)*	109 (57,98)*	52 (29,05)	4 (3,28)***
Ретинопатия недоношенных	0	0	34 (18,99)	78 (63,93)&
Ангиопатия сосудов сетчатки	12 (14,46)	6 (3,19)	0	2 (1,64)
Врожденные аномалии развития	0	8 (4,26)	6 (3,35)	6 (4,92)
Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза	0	6 (3,19)	8 (4,47)	2 (1,64)
Судорожный синдром	0	10 (5,32)	6 (3,35)	12 (9,84)
ВЖК I степени	0	14 (7,45)	32 (17,88) ^^	18 (14,75)
ВЖК II степени	0	6 (3,19)	2 (1,12)	0
ВЖК III степени	0	0	0	10 (8,20)
ВЖК IV степени	0	0	0	2 (1,64)
Открытый артериальный проток	0	30 (15,96) ^^	70 (39,11)	79 (64,75)
Транзиторный гипотиреоз	0	10 (5,32)#	102 (56,98) **	114 (93,44) **
Бронхолегочная дисплазия	0	5 (2,66)	20 (11,17)	53 (43,44) ##
Некротический энтероколит	0	0	4 (2,23)	8 (6,56)

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах без сопутствующих состояний в сравнении с теми, кому были диагностированы патологические заболевания; ** $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших транзиторный гипотиреоз, в сравнении с другими патологическими заболеваниями; *** $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, не имевших сопутствующих состояний; & $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших ретинопатию недоношенных; ^^ $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших ВЖК I степени; ^^ $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших открытый артериальный проток; # $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших транзиторный гипотиреоз; ## $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших бронхолегочную дисплазию; ^Норм. МТ — масса тела; ^НМТ — низкая масса тела; ^ОНМТ — очень низкая масса тела; ^ЭНМТ — экстремально низкая масса тела

тока (ОШ = 5,17; ДИ 95 % 3,3–8,1) и 45-кратным увеличением вероятности развития транзиторного гипотиреоза (ОШ = 45,23; ДИ 95 % 22,8–89,7) в сравнении с детьми, имевшими низкую массу тела на момент Визита 0.

Бронхолегочная дисплазия в 36 недель постконцептуального возраста статистически чаще диагностировалась у пациентов с массой тела при рождении менее 1000 г в сравнении с группами НМТ и ОНМТ (43,44 %; $p < 0,05$) (см. табл. 2). Вероятность формирования БЛД в изучаемой популяции у детей с массой тела при рождении от 1500 до 1000 г была выше в 5 раз (ОШ = 4,60; ДИ 95 % 1,7–12,5) в сравнении с группой детей, имевших НМТ, в то время как экстремально низкая масса тела при рождении была ассоциирована с 28-кратным шансом развития изучаемого заболевания (ОШ = 28,11; ДИ 95 % 10,8–73,3) в сравнении с новорожденными, имевшими низкую массу тела на момент Визита 0.

Результат анализа данных аудиологического скрининга новорожденных, включенных в исследование, показал, что отсутствие незарегистрированной отоакустической эмиссии (ОАЭ) достоверно чаще фиксировалось в группе ЭНМТ вне зависимости от стороны наблюдения (правое и левое ухо) (рис. 4). При этом вероятность получения незарегистрированной ОАЭ с правой стороны в изучаемой популяции была в 7 раз выше у детей, имевших массу тела при рождении от 1500 до 1000 г и менее 1000 г, в сравнении с детьми с низкой массой тела на момент Визита 0 (ОШ = 6,85; ДИ 95 % 2,4–19,5 и ОШ = 7,86; ДИ 95 % 3,9–15,5 соответственно). С другой стороны, анализ данных аудиологического скрининга левого уха показал 22-кратное повышение шанса отсутствия регистрации ОАЭ в изучаемой выборке в группе пациентов с ОНМТ (ОШ = 21,82; ДИ 95 % 5,3–90,5) и 15-кратное повышение — в случае рождения ребенка с ЭНМТ (ОШ = 14,93; ДИ 95 % 7,8–28,6).

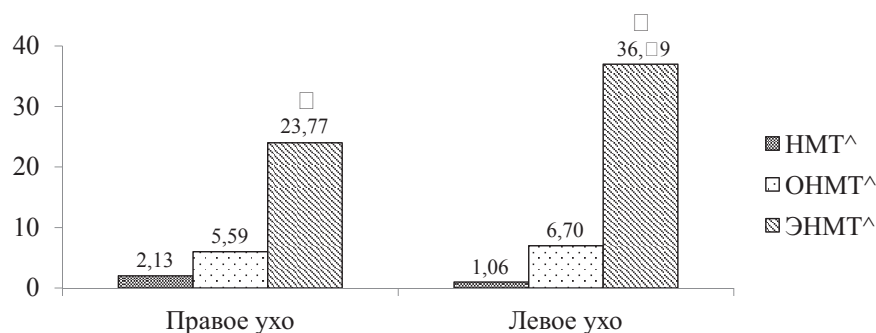


Рис. 4. Результаты аудиологического скрининга у детей, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении и отсутствия регистрации отоакустической эмиссии: * $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группе ЭНМТ, не имевших зарегистрированную отоакустическую эмиссию, в сравнении с другими группами; ^НМТ – низкая масса тела; ^ОНМТ – очень низкая масса тела; ^ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

в сравнении с новорожденными, имевшими массу тела при рождении от 1500 до 2500 г.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ клинической характеристики пациентов, включенных в исследование, с различной массой тела при рождении показал, что увеличение частоты оперативного родоразрешения и снижение количества баллов по шкале Апгар, а также ряд патологических состояний в наибольшей степени характерны для детей, имевших массу тела при рождении менее 1500 г, что в большинстве случаев коррелирует с данными когортных исследований новорожденных, проведенных другими авторами [2, 4, 6].

Структура патологических состояний, описанных в рамках данной работы, представлена преимущественно ретинопатией недоношенных, геморрагическим поражением ЦНС, судорожным синдромом в неонатальном периоде, транзиторным гипотиреозом, бронхолегочной дисплазией, некротическим энтероколитом, гемодинамически значимыми нарушениями сердечно-сосудистой системы, а также отсутствием регистрации ОАЭ при проведении аудиологического скрининга с последующим формированием тугоухости различного генеза.

Дети, включенные в исследование, с нормальной массой тела на момент Визита 0 в структуре изучаемых патологических состояний в неонатальном периоде имели только ангиопатию сосудов сетчатки в 14,46 % случаев, при этом других сопутствующих нозологических форм установлено не было. Учитывая тот факт, что результаты проведенного нами анализа показали наибольшую вероятность возникновения изучаемых патологических состояний в группах детей с массой тела при рождении менее 1500 г (ОНМТ и ЭНМТ), было проведено исследование вероятности наличия сочетания 3 и более заболеваний (описанных в рамках дан-

ной работы) со стратификацией когорты пациентов, включенных в исследование, по признаку массы тела при рождении: до 1000 г и от 1000 до 1500 г. Анализ отношения шансов показал, что в случае, когда масса тела при рождении менее 1000 г, вероятность наличия трех и более описанных заболеваний у ребенка выше в 44 раза (ОШ = 44,52; ДИ 95 % 15,5–127,5), в то время как при достижении новорожденным очень низкой массы тела при рождении (1000–1500 г) шансы развития трех и более патологических состояний были достоверно выше только в 7 раз (ОШ = 7,12; ДИ 95 % 2,4–20,9) в сравнении с детьми, имевшими низкую массу тела.

Таким образом, в настоящее время существует необходимость не только использования современных технологий выхаживания маловесных новорожденных, но и обеспечения превентивной помощи в группе женщин с высокой степенью перинатального риска с возможностью выявления различных факторов-предикторов рождения пациентов с массой тела менее 2500 г у матери (возраст, масса тела, рост, хроническая сопутствующая патология, курение во время беременности, отсутствие высшего образования, незамужний статус и т. д.), что, в свою очередь, может способствовать предупреждению преждевременных родов или пролонгированию беременности до 32 недель и/или массы тела плода свыше 1000 г и, как следствие, улучшению показателей выживаемости недоношенных пациентов [2, 3].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С., и др. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела

- при рождении / Под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева, В.И. Широковой. Методическое письмо. – М., 2012. – С. 5. [Antonov AG, Borisevich OA, Burkova AS, et al. Intensive therapy and principles of nursing of children with extremely low and very low birth weight. Ed by E.N. Baibarina, D.N. Degtyarev, V.I. Shirokova. Metodicheskoe pismo. Moscow; 2012. P. 5. (In Russ.)]
2. Деев И. А., Куликова К.В., Деева Е.В., и др. Клиническая характеристика детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 209–216. [Deev IA, Kulikova KV, Deeva EV. Clinical characteristics of children with very low and extremely low birth weight. *Rossiiskij pediatricheskij zhurnal*. 2016;19(4):209-216. (In Russ.)]
 3. Деев И. А., Куликова К.В., Куликов Е.С., и др. Анализ факторов риска рождения ребенка с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – № 2. – С. 10–15. [Deev IA, Kulikova KV, Kulikov ES, et al. Analysis of risk factors for having children with very low and extremely low birth weight. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2016;(2):10-15. (In Russ.)]
 4. Логвинова И.И., Емельянова А.С. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 3. – С. 50–52. [Logvinova II, Emeljanova AS. Risk factors of low birth weight children, structure of morbidity, mortality. *Rossiiskij pediatricheskij zhurnal*. 2000;(3):50-52. (In Russ.)]
 5. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010 Jan; 88(1):31-8. doi: 10.2471/BLT.08.062554. Epub 2009 Sep 25.
 6. Cheong JL, Doyle LW. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. *Paediatr. Child Health*. 2012;48(9):784-8. doi:10.1111/j.1440-1754.2012.02536.x.
 7. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE. Born too soon: preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1: S1). doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S1. Epub 2013 Nov 15.
 8. Majnemer A, Riley P, Shevell M, et al. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(1):53-60. doi: 10.1111/j.1469-8749.2000.tb00025.x.
 9. Schieve LA, Tian LH, Rankin K, et al. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children. *Ann Epidemiol*. 2016 Apr;26(4):267-74. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.02.012. Epub 2016 Mar 22.
 10. Soll RF. Progress in the Care of Extremely Preterm Infant. *JAMA*. 2015 Sep. 8; 314(10):1007-8. doi: 10.1001/jama.2015.10911.

◆ Информация об авторах

Иван Анатольевич Деев — д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск. E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Кристина Викторовна Куликова — ассистент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск. E-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com.

Ольга Сергеевна Кобякова — д-р мед. наук, профессор, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск. E-mail: olga_kobyakova@rambler.ru.

Евгений Сергеевич Куликов — д-р мед. наук, доцент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск. E-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com.

Холопов Александр Владимирович — канд. мед. наук, начальник департамента. Департамент здравоохранения Томской области. E-mail: alexholopov@rambler.ru.

◆ Information about the authors

Ivan A. Deev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Faculty Pediatrics. Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk. E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Kristina V. Kulikova — Assistant Professor. Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk. E-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com.

Olga S. Kobyakova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of General Medical Practice. Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk. E-mail: olga_kobyakova@rambler.ru.

Evgeny S. Kulikov — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of General Medical Practice. Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk. E-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com.

Aleksandr V. Holopov — MD, PhD, Head of Department. Tomsk Region Health Department. E-mail: alexholopov@rambler.ru.

◆ Информация об авторах

Игорь Ардалионович Степанов — канд. мед. наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе. ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Томск. E-mail: stepanovOPC@mail.ru.

Ирина Николаевна Антонова — врач-педиатр, отделение ка-тамнестического наблюдения и восстановительного лечения детей раннего возраста. ГБУЗ «Пермского края Ордена „Знак Почёта“ Пермская краевая клиническая больница», Пермь. E-mail: irina123a@mail.ru.

Елена Геннадьевна Быбченко — канд. мед. наук, врач-неонатолог, отделение патологии новорожденных. ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Томск. E-mail: elena.1982.ru@mail.ru.

Кирилл Ефимович Гольцман — врач-невролог, 2-е отделение. Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская больница № 17 св. Николая Чудотворца». E-mail: kg_fox@hotmail.com.

Елена Николаевна Доровская — заместитель главного врача по педиатрической помощи. ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», Чита. E-mail: el.dorovskay@yandex.ru.

Екатерина Николаевна Кожевникова — врач-педиатр, кабинет ка-тамнеза клинко-диагностического отделения. ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Томск. E-mail: kozhevnikova.en@yandex.ru.

Людмила Викторовна Ледяйкина — д-р мед. наук, заместитель директора по педиатрической помощи. ГБУЗ Республики Мор-довия «Мордовский республиканский клинический перина-тальный центр», Саранск. E-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com.

Наталья Анатольевна Макарова — заведующая, отделе-ние реанимации и интенсивной терапии новорожденных. ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», Чита. E-mail: makarova-nat@yandex.ru.

Мария Алексеевна Пермякова — врач-педиатр, отделение ка-тамнестического наблюдения и восстановительного лечения детей раннего возраста. ГБУЗ «Пермского края Ордена „Знак Почёта“ Пермская краевая клиническая больница», Пермь. E-mail: masha.permiakova@yandex.ru.

Надежда Григорьевна Попова — канд. мед. наук, доцент, ка-федра педиатрии ФПК ППС. ФГБОУ ВО «Читинская государ-ственная медицинская академия» Минздрава России, Чита. E-mail: popovane@mail.ru.

Анна Александровна Страдина — врач-неонатолог, отделение новорожденных и недоношенных детей. ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовский республиканский клинический перина-тальный центр», Саранск. E-mail: gofj@mail.ru.

Лариса Арзумановна Федорова — канд. мед. наук, доцент, и. о. заведующей кафедрой неонатологии и неонатальной реаниматологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: arslarissa@rambler.ru.

◆ Information about the authors

Igor A. Stepanov — MD, PhD, Deputy of Chief of Perinatal Cen- tre. Regional Perinatal Center, Tomsk. E-mail: stepanovOPC@ mail.ru.

Irina N. Antonova — Pediatrician, Department of Follow-up and Rehabilitation Treatment of Young Children. Perm Re- gional Clinical Hospital, Perm. E-mail: irina123a@mail.ru.

Elena G. Bybchenko — MD, PhD, Neonatologist, Depart- ment of Neonatal Pathology. Regional Perinatal Center, Tomsk. E-mail: elena.1982.ru@mail.ru.

Kirill E. Holtzman — Neurologist, 2nd Department. St Nicho- las Children's Municipal Hospital No 17, St Petersburg. E-mail: kg_fox@hotmail.com.

Elena N. Dorovskaja — Deputy of Chief for Pediatric Care. Trans-Baikal Regional Perinatal Center, Chita. E-mail: el. dorovskay@yandex.ru.

Ekaterina N. Kozhevnikova — Pediatrician, Department of Follow-up of Clinical-Diagnostic Department. Regional Peri- natal Center, Tomsk. E-mail: kozhevnikova.en@yandex.ru.

Ludmila V. Ledyakina — MD, PhD, Dr Med Sci, Deputy of Chief for Pediatric Care. Mordovia Republican Clinical Perinatal Center, Saransk. E-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com.

Natalia A. Makarova — Head, Department of Neonatal In- tensive Care. Trans-Baikal Regional Perinatal Center, Chita. E-mail: makarova-nat@yandex.ru.

Maria A. Permyakova — Pediatrician, Department of Follow-up and Rehabilitation Treatment of Young Children. Perm Re- gional Clinical Hospital, Perm. E-mail: masha.permiakova@ yandex.ru.

Nadezhda G. Popova — MD, PhD, Associate Professor, De- partment of Pediatrics FPC PPP. Chita State Medical Aca- demy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chita. E-mail: popovane@mail.ru.

Anna A. Stradina — Neonatologist, Department of Neonatal and Premature Infants. Mordovia Republican Clinical Perina- tal center, Saransk. E-mail: gofj@mail.ru.

Larisa A. Fedorova — MD, PhD. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Fe- deration. E-mail: arslarissa@rambler.ru.

◆ Информация об авторах

Анна Анатольевна Фоменко — врач-невролог, 2-е отделение. Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская больница № 17 св. Николая Чудотворца». E-mail: gvozdk1985@mail.ru.

Екатерина Сергеевна Харитоновна — врач-невролог, 2-е отделение. Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская больница № 17 св. Николая Чудотворца». E-mail: romanovaes@mail.ru.

Екатерина Борисовна Ходосевич — врач-невролог, 2-е отделение. Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская больница № 17 св. Николая Чудотворца». E-mail: katerina_laru@mail.ru.

Ирина Николаевна Чугайнова — заведующая, отделение ка-тамнестического наблюдения и восстановительного лечения детей раннего возраста. ГБУЗ «Пермского края Ордена „Знак Почёта” Пермская краевая клиническая больница», Пермь. E-mail: ira.ch09@mail.ru.

◆ Information about the authors

Anna A. Fomenko — Neurologist, 2nd Department. St Nicholas Children's Municipal Hospital No 17, St Petersburg. E-mail: gvozdk1985@mail.ru.

Ekaterina S. Kharitonova — Neurologist, 2nd Department. St Nicholas Children's Municipal Hospital No 17, St Petersburg. E-mail: romanovaes@mail.ru.

Ekaterina B. Khodosevich — Neurologist, 2nd Department. St Nicholas Children's Municipal Hospital No 17, St Petersburg. E-mail: katerina_laru@mail.ru.

Irina N. Chugainova — Head, Department of Follow-up and Rehabilitation Treatment of Young Children. Perm Regional Clinical Hospital, Perm. E-mail: ira.ch09@mail.ru.

ВЕГЕТАТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И АДАПТАЦИОННО-РЕЗЕРВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА, В ПЕРВОМ ПОЛУГОДИИ ЖИЗНИ

© Д.О. Иванов¹, Л.В. Козлова², В.В. Деревцов³

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

² Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, Москва;

³ ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 26.10.2016

Принята к печати: 06.12.2016

В ходе исследования оценивали состояние вегетативной нервной системы и адаптацию у детей первого полугодия жизни при внутриутробной задержке роста (ВЗР). Под наблюдением находились дети, рожденные в исходе осложненных беременностей, в том числе ВЗР (1-я группа), без ВЗР (2-я группа), 3-ю группу составили практически здоровые дети (беременность и роды без осложнений). При рождении у детей 1-й группы, несмотря на отягощенность анамнеза, уровень симпатической активности сопоставим с таковым у детей 3-й группы и меньше, чем у детей 2-й группы. Однако у детей 1-й группы симпатическая активность оказалась ограниченной, компенсаторные резервы были истощены, доминировала симпатикотония. Уменьшение частоты асимпатикотонической вегетативной реактивности (с 36,11 до 16,67 %), рост удовлетворительной адаптации (с 27,78 до 33,33 %) у детей 1-й группы к концу неонатального периода жизни мы связываем с терапией беременных. Несмотря на то, что к 3 месяцам жизни у детей 1-й группы уровень симпатической активности был меньше, чем у детей 2-й группы, для них характерно менее выраженное снижение симпатической активности, сопровождающееся еще большим напряжением компенсаторных ресурсов. К 6-месячному возрасту жизни у всех детей симпатическая активность продолжала снижаться и достоверно не различалась у детей 1-й и 2-й групп. При этом у детей 1-й группы выявлена большая частота гиперсимпатикотонии сочетающейся с асимпатикотонической вегетативной реактивностью (у 16,36 %). В результате исследования показано, что ВЗР у младенцев связана с высоким процентом гиперсимпатикотонии с асимпатикотонической вегетативной реактивностью, что способствует большей частоте и выраженности клинических проявлений вегетативной дисфункции.

Ключевые слова: задержка роста плода; вегетативная дисфункция; адаптация; дети.

VEGETATIVE DYSFUNCTION AND ADAPTIVE RESERVE POTENTIAL IN CHILDREN BORN WITH FETUS GROWTH DELAY IN THE FIRST 6 MONTHS OF LIFE

© D.O. Ivanov¹, L.V. Kozlova², V.V. Derevtsov³

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

² Council of Federation of the Federal Assembly of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³ Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2016;7(4):77-89

Received: 26.10.2016

Accepted: 06.12.2016

In the course of the research we assessed the status of the autonomic nervous system and adaptation in infants with intra-uterine growth restriction (IUGR) during the first six months of life. We observed infants born after abnormal pregnancies with IUGR (Group I), infants born after abnormal pregnancies without IUGR (Group II) and virtually healthy infants (without pregnancy and labour complications) in Group III. Despite the complicated medical history, at birth Group I infants displayed the level of sympathetic nervous system activity comparable to the one in Group III infants and lower than the level in Group II infants. However, in Group I infants sympathetic nervous system activity was restricted and compensatory reserves were depleted, sympathicotonia was prevalent. Decrease in frequency of asympathicotonic responsiveness of the autonomic nervous system (from 36.11% to 16.67%) and increase in sufficient adaptation (from 27.78% to 33.33%) in Group I infants by the end of neonatal period of life are related to the treatment of the pregnant women, as we suppose. Despite the fact that by the age of three months the level of sympathetic nervous system activity in Group I infants was lower than that in

Group II infants, Group I infants showed less intensive decrease in sympathetic activity level followed by more strain on compensatory reserves. By the age of six months the sympathetic nervous system activity had continued decreasing and was no longer significantly different in Group I and Group II infants. At the same time, Group I infants displayed more frequent hypersympathicotonia combined with asympathicotonic responsiveness of the autonomic nervous system (in 16.36%). The results of the research show that IUGR in infants is connected to high rate of hypersympathicotonia with asympathicotonic responsiveness of the autonomic nervous system, which results in higher frequency and intensity of clinical implications of autonomic nervous system dysfunction.

Keywords: fetus growth delay; vegetative disfunction; adaptation; children.

ВВЕДЕНИЕ

Объективным критерием глубины стресса является состояние центральной нервной системы, ее вегетативного отдела [9, 25, 26, 29–31], которое в период эмбрионального развития определенным образом программируется [46–48, 53, 54]. В основе адаптации лежат стресс-реакции [35, 41, 43]. Особую важность приобретает именно первый год жизни ребенка [1, 6, 15, 40]. Оценка состояния вегетативной нервной системы (ВНС), как показали исследования последних лет [3, 13, 14, 26, 27, 29, 30, 37, 43–45], выявление функционирования на границах физиологической нормы [4, 12, 17–19, 27, 29–32, 38, 39, 42], сопровождающегося мобилизацией ресурсов, нередко способствующей развитию вегетативной дисфункции, нарушению адаптации у детей [8, 10, 11, 20, 21, 23, 24, 36, 47, 50, 51], дают научно обоснованные ответы на вопросы о том, как далеко от развития болезни находится ребенок, в чем он нуждается, когда и какие лечебно-профилактические мероприятия необходимо провести.

В связи с отмеченным, а также с высокими распространенностью [4, 13, 14, 38, 39] и риском трансформации в хронические заболевания не только у детей, но и у взрослых [2, 5, 27, 29–31], проблема вегетативной дисфункции продолжает интересовать ученых [7, 16, 18, 24, 28–31, 33, 37, 52, 55]. Но, изучению состояния вегетативной нервной системы и адаптации у детей, рожденных с внутриутробной задержкой роста (ВЗР), на наш взгляд, уделено недостаточно внимания.

Цель исследования: оценить состояние вегетативной нервной системы и адаптацию у детей, имевших ВЗР, в первом полугодии жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в первом полугодии жизни находились дети, рожденные в исходе осложненных беременностей, в том числе ВЗР, — 1-я группа, и без ВЗР — 2-я группа. Практически здоровые дети, рожденные практически здоровыми матерями, составили 3-ю группу. Распределение пациентов представлено в табл. 1.

Проведено нерандомизированное, контролируемое, сравнительное, проспективное, когортное исследование. Критериями включения участников исследования в сравниваемые группы явилось наличие физиологической беременности и осложненной беременности, в том числе с ВЗР и без таковой, а также добровольного информированного согласия. Критерием невключения участников исследования явилась ВЗР, обусловленная наследственными и инфекционными факторами. Критерий исключения — добровольный отказ законных представителей.

Набор материала осуществлялся на базе отделения физиологии новорожденных. В последующем дети и их родители приглашались в консультативно-диагностическое отделение центра. Исследование проводилось на базе Перинатального центра ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на выводы исследования, не зафиксировано.

Продолжительность периода включения в исследование — 6 месяцев. Период наблюдения — 1 год. Измерение показателей проводили при рождении, в 1 месяц, в 3 месяца и в 6-месячном возрасте. В ходе исследования не произошло смещения запланированных временных интервалов. Нежелательные явления отсутствовали. Существенных ограничений исследования не имелось. Осуществлялась оценка клинико-anamnestических, физикальных, электрофизиологических данных и наблюдение.

Методы регистрации показателей осуществляли с помощью клинических осмотров и электрокардиографа. Состояние вегетативной нервной системы исследовали, используя метод кардиоинтервалографии (КИГ). КИГ позволяет получить надежные данные, выраженные в цифровых значениях, что дает возможность сравнивать результаты в различных группах детей, в разные возрастные периоды жизни.

Методика КИГ: ЭКГ записывали во втором стандартном отведении при скорости движения

Таблица 1

Распределение обследованных детей первого полугодия жизни

	1-я группа	2-я группа	3-я группа
2–3-и сутки жизни ($n = 166$)			
Всего	72 (43,37 %)	69 (41,57 %)	25 (15,06 %)
Мальчики	25 (34,72 %)	34 (49,28 %)	12 (48 %)
Девочки	47 (65,28 %)	35 (50,72 %)	13 (52 %)
1 месяц жизни ($n = 156$)			
Всего	66 (42,31 %)	65 (41,67 %)	25 (16,03 %)
Мальчики	24 (36,36 %)	33 (50,77 %)	12 (48 %)
Девочки	42 (63,64 %)	32 (49,23 %)	13 (52 %)
3 месяца жизни ($n = 143$)			
Всего	57 (39,86 %)	61 (42,66 %)	25 (17,48 %)
Мальчики	21 (36,84 %)	32 (52,46 %)	12 (48 %)
Девочки	36 (63,16 %)	29 (47,54 %)	13 (52 %)
6 месяцев жизни ($n = 134$)			
Всего	55 (41,05 %)	54 (40,3 %)	25 (18,66 %)
Мальчики	20 (36,36 %)	29 (53,7 %)	12 (48 %)
Девочки	35 (63,64 %)	25 (46,3 %)	13 (52 %)

ленты 25 мм/с. Последовательный ряд 100 кардиоциклов регистрировали в положении ребенка лежа (до проведения тилт-теста) и во время проведения тилт-теста. В качестве тилт-теста при рождении использовали изменение положения головного конца кровати (подъем на 30°), в шесть месяцев жизни запись производили в положении сидя. Определяя интервал $R-R$, составляли динамический ряд.

Рассчитывали следующие показатели:

- M_0 (мода) — наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, характеризует гуморальный канал регуляции, уровень функционирования системы;
- AM_0 (амплитуда моды) — число значений M_0 , выраженное в процентах, определяет состояние активности симпатического отдела ВНС;
- ΔX (вариационный размах) — разница между максимальным и минимальным значениями длительности интервала $R-R$, отражает уровень активности парасимпатического отдела ВНС;
- ИН (индекс напряжения) — информирует о напряжении компенсаторных ресурсов организма, об уровне функционирования центрального контура регуляции ритма сердца, характеризует исходный вегетативный тонус. Рассчитывается по формуле, предложенной Р.М. Баевским:

$$ИН = \frac{AM_0}{2 \times M_0 \times \Delta X};$$

- $ИН_2/ИН_1$ — показатель вегетативной реактивности.
- Оценивали исходный вегетативный тонус и вегетативную реактивность.

Адаптационные возможности изучали на основании функционирования вегетативной нервной системы, обуславливающей адекватную нагрузку работу систем и организма в целом. Степень адаптации к условиям среды характеризовали по классификации, согласно которой выделили 4 ее уровня:

- 1) удовлетворительная адаптация — состояние полной или частичной адаптации к неадекватным условиям среды при минимальном напряжении регуляторных систем;
- 2) напряжение адаптации — состояние, характеризующееся изменением показателей, связанных преимущественно с процессами регуляции функции, при которых приспособление к неадекватным условиям среды может быть только кратковременным;
- 3) неудовлетворительная адаптация — состояние, отличающееся еще более выраженными изменениями регуляторных процессов (с явлениями астенизации, снижения функционального резерва), при котором регуляторные процессы не способны вывести организм ребенка к оптимальной, адекватной реакции на воздействие факторов внешней среды;
- 4) срыв адаптации — состояние, характеризующееся наличием гомеостатических нарушений в условиях покоя, проявляющихся неадекватным изменением уровня функционирования основных систем организма.

Размер выборки продиктован выделенными критериями включения в исследование, научными и этическими соображениями. Подобраны статистически равнозначные выборочные совокупности, воспроизводящие генеральную совокупность. Оценивали достоверность различий показателей между группами с использованием *t*-критерия Стьюдента в случаях, когда данные исследования подчинялись закону нормального распределения Гаусса (критерий Шапиро–Вилкса, $p < 0,05$). Использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, Вилкоксона в случаях, когда данные исследования не соответствовали нормальному закону распределения. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дети, имевшие ВЗР, рождались от более старших отцов и матерей, от матерей с меньшими весоростовыми показателями до беременности. При ВЗР за время беременности женщины имели меньшие прибавки в весе. Чаше беременность осложнялась ВЗР при сочетанной хронической экстрагенитальной и генитальной патологии. Беременность у женщин 1-й группы, в сравнении с женщинами 2-й группы, протекала на фоне осложнений, частота которых в виде токсикоза была реже в 1,74 раза, угрозы прерывания — реже в 1,37 раза, отеков — реже в 1,36 раза, гематологических отклонений — реже в 1,25 раза, преэклампсии (практически сопоставима), фиксировались и другие осложнения: гипертензия, гестационный сахарный диабет, резус-иммунизация. Дети, имевшие ВЗР, как и дети, не имевшие ВЗР, чаще рождались от первой беременности, от первых родов. Патологическое течение родов наблюдалось у 59,72 % женщин 1-й группы. Так, у женщин 1-й группы зафиксированы преждевременный разрыв околоплодных оболочек, безводный промежуток 12 часов и более, слабость родовой деятельности. При ВЗР в 4,15 раза чаще зарегистрированы признаки гипоксии у плодов, что способствовало частому (в 1,63 раза) оперативному родоразрешению беременных, а роды вагинальным путем в 2,23 раза чаще осложнялись неправильным положением плода и в 3,83 раза чаще отхождением мекония в околоплодные воды (табл. 2).

Дети 3-й группы рождены вагинальным путем практически здоровыми матерями, средний возраст которых составил $23,3 \pm 4,5$ года. Беременность у женщин протекала благоприятно.

Обследованные дети рождены доношенными. При рождении масса тела — $2678,01 \pm 242,06$ и $3343,62 \pm 365,87$ г, длина тела —

$48,96 \pm 1,42$ и $51,83 \pm 1,84$ см соответственно у детей 1-й и 2-й групп. У детей 3-й группы при рождении масса тела — $3315,4 \pm 359,2$ г, длина тела $51,12 \pm 2,64$ см. Церебральная ишемия I–II степеней зафиксирована у 62,28 % новорожденных, имевших ВЗР (у 47,83 % детей 2-й группы). В клинической картине у 44,68 % новорожденных 1-й группы доминировал синдром угнетения ЦНС (у 18,18 % детей 2-й группы). Синдром возбуждения ЦНС имел место у 17,02 % детей 1-й группы и у 36,36 % детей 2-й группы. Вегетативная дисфункция выявлена у 38,3 % пациентов 1-й группы и у 45,46 % детей 2-й группы. Симметричный тип ВЗР диагностирован у 15 (20,83 %) новорожденных, асимметричный тип ВЗР — у 57 (79,17 %) пациентов 1-й группы. Грудной период жизни у детей 3-й группы протекал без особенностей.

Проявления вегетативной дисфункции у 38,3 % детей, имевших ВЗР, уже в раннем неонатальном периоде жизни представлены в основном изменениями показателей сердечно-сосудистой системы. Вазкулярные расстройства разной степени выраженности в виде нарушений микроциркуляции и периферической гемодинамики, проявляющиеся изменениями окраски кожи (бледность или покраснение кожных покровов) и характера дермографизма (преобладал «белый» дермографизм), «мраморностью» рисунка кожи и акроцианозом, проходящим цианозом, охлаждением дистальных отделов конечностей, вегетативными пятнами Труссо, выявлены у 31,94 % детей 1-й группы. Нарушения микроциркуляции, сочетавшиеся с лабильностью пульса, изменением звучности кардиальных тонов, функциональным систолическим шумом, регистрировались у 54 % детей 1-й группы.

В динамике неонатального периода жизни вегетативные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей, имевших ВЗР, фиксировались в 3,8 раза чаще, чем у детей, не имевших таковой. Отметим, что мраморность рисунка кожи исчезла у 2 (3,03 %) детей, усилилась у 9 (13,64 %) пациентов, появилась у 20 (30,3 %) наблюдаемых. Имели место ранее не отмеченные отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта у 25 % детей — срыгивания, икоты, кишечные колики, метеоризм, нарушения кратности и характера стула, сопровождающиеся беспокойством.

К 3 месяцам жизни фиксировали уменьшение клинических проявлений вегетативной дисфункции с преобладанием изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, а к 6-месячному возрасту отмечено увеличение клинических проявлений вегетативной дисфункции, но их процент был ниже, чем при рождении.

Таблица 2

Соотношение некоторых факторов риска в течении беременности и родов у обследованных детей

Состояние	1-я группа (n = 72)	2-я группа (n = 69)
Возраст родителей, $M \pm m$ [min-max]		
Отец, лет	33,0 $\pm$ 6,0 [20–48]	31,0 $\pm$ 6,5* [21–54]
Мать, лет	29,51 $\pm$ 4,99 [20–41]	28,44 $\pm$ 4,09* [18–42]
Весоростовые показатели матери, $M \pm m$ [min-max]		
Масса тела до беременности, кг	60,51 $\pm$ 12,29 [44,7–94,6]	65,18 $\pm$ 12,6* [47,0–105,5]
Длина тела, см	164,18 $\pm$ 6,2 [150–178]	166,45 $\pm$ 5,93* [148–178]
Прибавка в весе за беременность, кг	9,78 $\pm$ 5,1 [1,7–26,5]	10,56 $\pm$ 4,4* [0,5–24,3]
Осложнения в течении беременности и родов, n (%)		
Гематологические отклонения, выявленные при антенатальном обследовании матери (тромбофилии, тромбоцитопении, болезнь Виллибранда, анемия)	51 (70,83 %)	61 (88,41 %)
Преэклампсия легкой и умеренной степени	17 (23,61 %)	19 (27,54 %)
Угроза прерывания беременности: – с первой половины; – со 2-й половины	19 (26,39 %) 17 (89,47 %) 2 (10,53 %)	25 (36,23 %) 21 (84 %) 4 (16 %)
Токсикоз с 1-й половины беременности (легкой и средней степени тяжести)	6 (8,33 %)	10 (14,49 %)
Отеки беременных	13 (18,06 %)	17 (24,64 %)
Признаки внутриутробной гипоксии	39 (54,17 %)	9 (13,04 %)
Преждевременное излитие околоплодных вод	29 (40,28 %)	38 (55,07 %)
Безводный промежуток 12 часов и более	7 (9,72 %)	9 (13,04 %)
Операция кесарева сечения	17 (23,61 %)	10 (14,49 %)
Затруднительные роды в результате нарушения расположения плода	7 (9,72 %)	3 (4,35 %)
Вакуум-экстракция плода	1 (1,39 %)	3 (4,35 %)
Стимуляция родовой деятельности	4 (5,56 %)	6 (8,7 %)
Обвитие пуповины вокруг шеи	7 (9,72 %)	15 (21,74 %)

Примечание: для значений, отмеченных * $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами. M — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение среднего значения показателя, min — минимальное значение показателя, max — максимальное значение показателя, n — количество пациентов

На 2–3-и сутки жизни среднее значение показателя AM_{01} у детей 1-й группы сопоставимо с аналогичным показателем у детей 3-й группы и меньше, чем у детей 2-й группы. Меньшим у детей 1-й группы оказалось и среднее значение показателя $ИН_1$ ($p < 0,05$), что свидетельствовало об ограничении симпатической активности, истощении адаптационных резервов. Несмотря на отягощенность анамнеза, дети 1-й группы имели практически сопоставимые с детьми 3-й группы показатели функционирования ВНС. В ответ на тилт-тест у детей 1-й группы адекватной реакции в виде повышения

средних значений показателей AM_{02} , $ИН_2$ не отмечалось, но и не зафиксировано их значительного уменьшения, свидетельствующего об истощении резервных ресурсов (табл. 3).

Следовательно, у новорожденных, имевших ВЗР, при проведении тилт-теста не наблюдали повышения симпатической активности, напряжения адаптационных ресурсов, т. е. их резервы адаптации были ограничены.

У детей 1-й и 2-й групп установлено преобладание симпатикотонии, которая регистрировалась чаще в 1,66 раза и в 1,68 раза соответственно,

Таблица 3

Показатели кардиоинтервалограмм у обследованных детей в динамике первого полугодия жизни

Показа- тели	1-я группа (n = 72)		2-я группа (n = 69)		3-я группа (n = 25)	
	в покое	тилт-тест	в покое	тилт-тест	в покое	тилт-тест
	2–3-и сутки жизни, $M \pm m$ [min-max]				при рождении, $M \pm m$	
M_0	0,43 ± 0,07 [0,32–0,62]	0,44 ± 0,08 [0,32–0,68]	0,44 ± 0,06 [0,32–0,6]	0,44 ± 0,07 [0,32–0,64]	0,44 ± 0,02	0,46 ± 0,03
AM_0	38,38 ± 12,58 [14–71]	39,32 ± 13,44 [13–75]	42,22 ± 12,13 [22–72]	37,48 ± 10,34* [16–58]	38,6 ± 6,22	43,93 ± 5,53
ΔX	0,13 ± 0,06 [0,06–0,34]	0,15 ± 0,08 [0,06–0,46]	0,13 ± 0,06 [0,08–0,28]	0,13 ± 0,05 [0,08–0,3]	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,02*
ИН	448,52 ± 280,81 [44,64–984,38]	441,44 ± 278,7 [25,23–986,11]	473,59 ± 276,72** [81,36–976,56]	394,87 ± 234,67* [83,33–996,09]	499,6 ± 77,85	546,02 ± 203,52*
ПВР	1,17 ± 0,8 [0,21–5,15]		1,06 ± 0,83 [0,24–4,88]		1,23 ± 0,33	
1 месяц жизни, $M \pm m$ [min-max]						
M_0	0,37 ± 0,03*** [0,28–0,44]	0,36 ± 0,03 [0,28–0,44]	0,38 ± 0,05** [0,3–0,52]	0,37 ± 0,04** [0,32–0,48]	0,4 ± 0,02	0,37 ± 0,02
AM_0	44,63 ± 9,96*** [24–67]	46,91 ± 10,67* [20–68]	46,0 ± 10,76** [24–69]	43,2 ± 11,33*/** [27–73]	40,42 ± 2,28	34,92 ± 3,68*
ΔX	0,11 ± 0,04*** [0,06–0,28]	0,1 ± 0,04 [0,06–0,28]	0,12 ± 0,05 [0,06–0,28]	0,12 ± 0,06 [0,06–0,3]	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01
ИН	650,89 ± 231,62*** [122,38–989,58]	707,62 ± 237,5* [132,38–989,58]	597,96 ± 254,13** [115,38–976,56]	576,89 ± 280,49** [117,19–989,58]	525,97 ± 101,5	503,98 ± 104,89
ПВР	1,2 ± 0,63 [0,33–4,56]		1,11 ± 0,7 [0,2–4,25]		0,95 ± 0,12	
3 месяца жизни, $M \pm m$ [min-max]						
M_0	0,4 ± 0,04 [0,32–0,48]	0,39 ± 0,04 [0,3–0,48]	0,41 ± 0,05 [0,32–0,56]	0,39 ± 0,04 [0,28–0,52]	0,42 ± 0,01	0,38 ± 0,01
AM_0	42,51 ± 9,25*** [23–62]	41,86 ± 11,24* [22–69]	43,15 ± 12,47*** [19–67]	45,08 ± 11,39* [22–73]	37,14 ± 2,18	41,92 ± 3,08*
ΔX	0,12 ± 0,04 [0,06–0,24]	0,12 ± 0,08 [0,04–0,8]	0,13 ± 0,05 [0,04–0,28]	0,12 ± 0,05 [0,06–0,26]	0,1 ± 0,01	0,11 ± 0,01
ИН	517,79 ± 148,16*** [144,68–786,35]	592,04 ± 178,23* [78,13–982,16]	551,69 ± 122,83** [84,82–934,65]	584,21 ± 117,8* [105,77–832,13]	473,51 ± 94,7	556,6 ± 100,4*
ПВР	1,27 ± 0,97 [0,19–6,67]		1,33 ± 0,78 [0,3–4,52]		1,2 ± 0,25	
6 месяцев жизни, $M \pm m$ [min-max]						
M_0	0,43 ± 0,05 [0,32–0,56]	0,41 ± 0,04 [0,24–0,52]	0,43 ± 0,05 [0,32–0,56]	0,41 ± 0,04 [0,32–0,52]	0,42 ± 0,02	0,41 ± 0,02
AM_0	38,95 ± 11,82*** [21–73]	44,46 ± 12,15* [23–77]	39,67 ± 11,24 [19–66]	44,87 ± 10,34*/*** [26–70]	35,31 ± 1,94	35,62 ± 4,12
ΔX	0,14 ± 0,07 [0,04–0,36]	0,11 ± 0,05 [0,04–0,36]	0,14 ± 0,05 [0,06–0,28]	0,11 ± 0,04 [0,04–0,26]	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,01
ИН	443,68 ± 159,74*** [73,53–924,81]	602,06 ± 148,16* [145,2–886,13]	407,68 ± 167,28**/** [108,51–756,13]	559,07 ± 101,59* [169,27–699,33]	405,92 ± 84,08	418,25 ± 82,33
ПВР	1,89 ± 0,36 [0,22–6,93]		1,74 ± 0,14 [0,35–6,69]		1,15 ± 0,23	

Примечание: для значений, отмеченных * $p < 0,05$ — в ответ на нагрузку, ** $p < 0,05$ — между группами, *** $p < 0,05$ — в динамике наблюдения. M — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение среднего значения показателя, min — минимальное значение показателя, max — максимальное значение показателя, n — количество пациентов

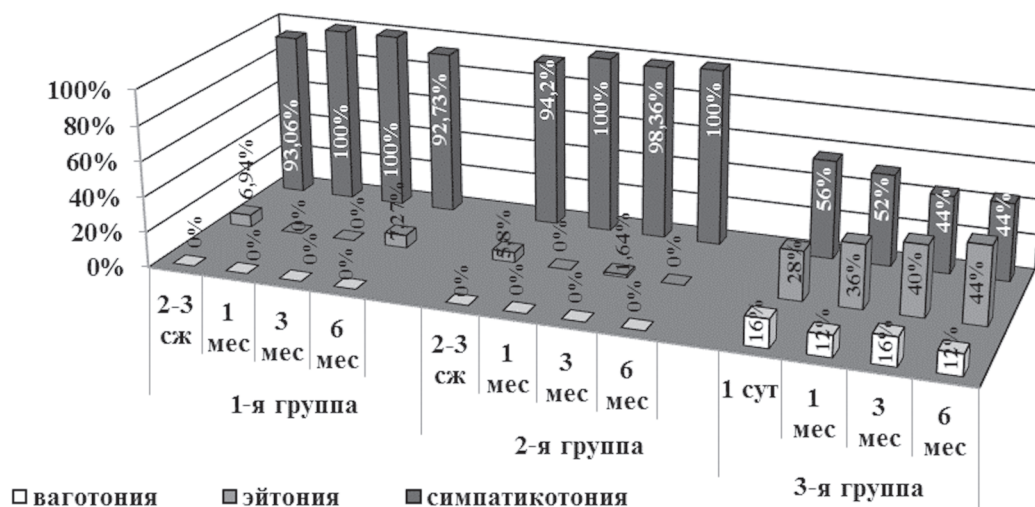


Рис. 1. Исходный вегетативный тонус у обследованных детей в динамике первого полугодия жизни

чем у детей 3-й группы. Гиперсимпатикотония зафиксирована у 85,07 % пациентов 1-й группы (у 86,15 % детей 2-й группы). Симпатикотония имела место у 56 % детей 3-й группы. Эйтония отмечена реже в 4,03 раза у детей 1-й группы и в 4,83 раза у детей 2-й группы, чем у детей 3-й группы. Ваготония определялась только у детей 3-й группы (рис. 1).

Нормальная вегетативная реактивность у детей 1-й группы регистрировалась в 1,1 раза реже, чем у детей 2-й группы, и в 1,51 раза реже, чем у детей 3-й группы. Отмечалось преобладание гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности у пациентов 1-й группы (в сравнении с детьми 2-й и 3-й групп), отражающей напряжение компенсаторных ресурсов. Асимпатикотоническая вегетативная реактивность, указывающая на истощение адаптационных ресурсов, с сопоставимой частотой

выявлялась у детей 1-й и 2-й групп и большей частотой, чем у детей 3-й группы. Таким образом, у детей, имевших ВЗР, при проведении тилт-теста зафиксировали напряжение ограниченных адаптационных способностей (рис. 2).

В исследовании Л.А. Сучковой и др. показано, что дети с исходной гиперсимпатикотонией относятся к группе риска по развитию вегетативной дисфункции [33]. Г.А. Маковецкая и др. отмечают, что асимпатикотонический тип вегетативной реактивности является одним из критериев возникновения вегетативной дисфункции еще в доклиническом ее варианте [22].

Анализ адаптации показал, что удовлетворительная адаптация, при которой наблюдалось увеличение средних значений показателей AM_{01} и $ИН_1$, уменьшение среднего значения показателя ΔX_1 , регистрировалась чаще у детей 1-й группы, чем у де-

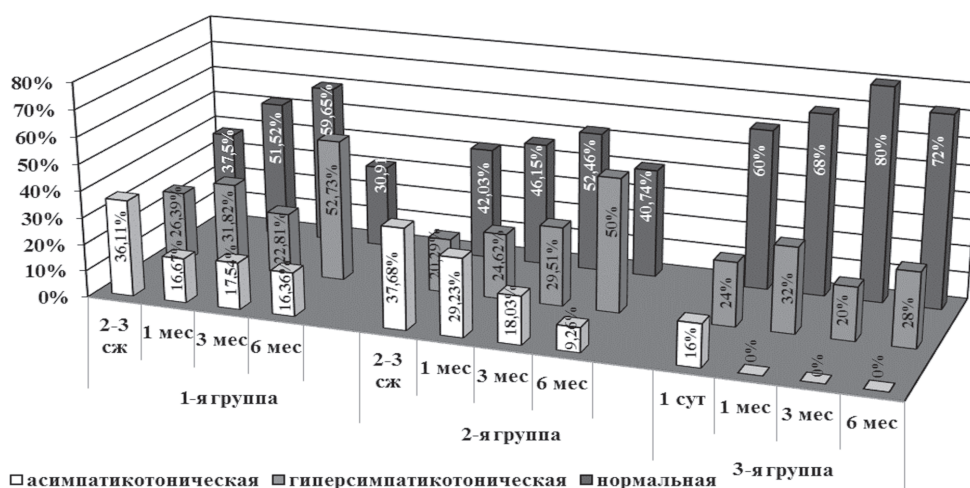


Рис. 2. Вегетативная реактивность у обследованных детей в динамике первых шести месяцев жизни

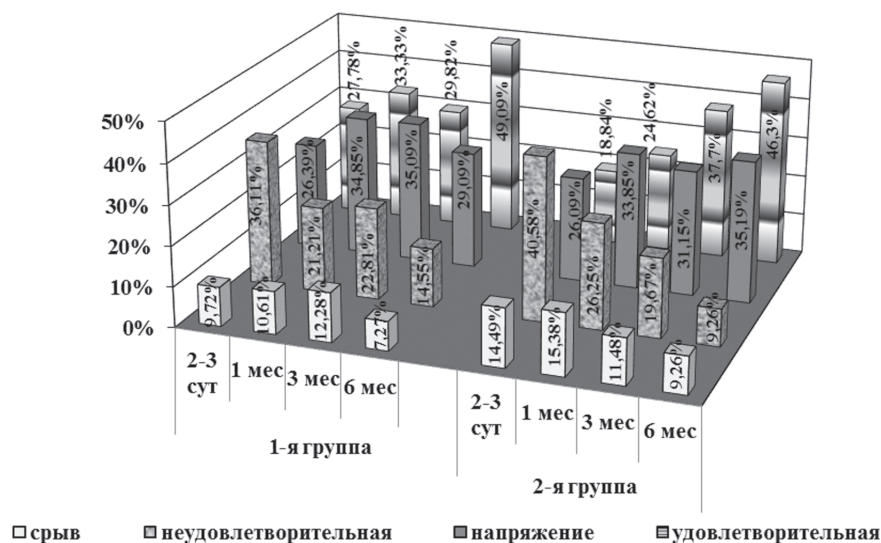


Рис. 3. Состояние адаптации у обследованных детей в динамике первого полугодия жизни

тей 2-й группы. В структуре нарушений адаптации, представленной на рис. 3, показана лучшая адаптация у новорожденных, имевших ВЗР.

Отметим, что, несмотря на терапию беременных, имевших ВЗР, у их новорожденных отмечена высокая частота церебральной ишемии I–II степеней тяжести (у 65,28 %), а на 2–3-и сутки жизни при ограниченной симпатической активности наблюдается напряжение истощенных адаптационно-компенсаторных ресурсов. Обращают на себя внимание высокие проценты асимпатикотонической вегетативной реактивности и нарушений адаптации у детей 1-й и 2-й групп в сравнении с детьми 3-й группы, что в сочетании с особенностями течения беременности и родов закладывает основу вегетативной дисфункции.

К концу неонатального периода жизни у всех групп детей отмечено увеличение средних значений показателей AM_{01} ($p < 0,05$), $ИН_1$ ($p < 0,05$), свидетельствующих о повышении симпатической активности и напряжении адаптации, что служит индикатором повышенных требований, предъявляемых внешней средой к новорожденному. Более выраженные изменения наблюдались у детей, имевших ВЗР. Так, среднее значение показателя AM_{01} у детей 1-й группы больше аналогичного показателя у детей 3-й группы и достоверно меньше, чем у детей 2-й группы. Несмотря на то, что среднее значение показателя AM_{01} у детей, имевших ВЗР, меньше, чем у детей 2-й группы, в 1-й группе зарегистрирована большая активация симпатического звена, сопровождавшаяся его еще большим напряжением. При проведении тилт-теста дети 1-й группы оказались более адаптированными и реагировали адекватно.

Но, у детей именно 1-й группы было отмечено большее колебание показателя вегетативной реактивности, что указывало на неоднородность группы и разную степень нарушения адаптационных резервов (см. табл. 3). Кроме того, именно у детей, имевших ВЗР, проявления вегетативной дисфункции усилились и стали выявляться чаще.

У детей 1-й и 2-й групп сохранялось преобладание симпатикотонии, частота гиперсимпатикотонии увеличилась. Эйтонической и ваготонической направленности исходного вегетативного тонуса, в сравнении с детьми 3-й группы, не зафиксировано (см. рис. 1).

У детей 1-й группы отмечены больший рост частоты нормальной вегетативной реактивности, высокий процент асимпатикотонической вегетативной реактивности. В то же время у детей 3-й группы асимпатикотоническая вегетативная реактивность уже не выявлялась (см. рис. 2). Изменение вегетативной реактивности в сторону улучшения отмечено у 51,52 % детей, имевших ВЗР (46,15 % детей 2-й группы). Внимания заслуживают 28,79 % детей 1-й группы и 33,85 % детей 2-й группы, у которых наблюдался при гиперсимпатикотонии переход асимпатикотонической вегетативной реактивности в гиперсимпатикотоническую (12,12 и 7,69 %), гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности в асимпатикотоническую (4,55 и 10,77 %), нормальной вегетативной реактивности в асимпатикотоническую (7,58 и 9,23 %), сохранение асимпатикотонической вегетативной реактивности (4,55 и 9,23 % соответственно).

У детей 1-й и 2-й групп наблюдалось улучшение адаптации. Так, удовлетворительная адаптация ре-

гистрировалась у 33,33 % детей, имевших ВЗР, состояние напряжения адаптации — у 34,85 % детей и неудовлетворительная адаптация — у 21,21 % пациентов. Срыв адаптации отмечен у 7 (10,61 %) обследованных 1-й группы (см. рис. 3).

В результате исследования установлено, что функционирование ВНС у детей 1-й группы с учетом терапии беременных происходило иначе, чем у здоровых новорожденных, по некоторым анализируемым показателям аналогично детям 2-й группы. Известно, что в процессе онтогенеза под влиянием хронической гипоксии в структуре симпатических нервных окончаний происходят более выраженные изменения [40]. К месячному возрасту у детей данные изменения имели характерную симпатическую окраску, но сохранялось больше детей с асимпатикотонической вегетативной реактивностью. Несмотря на повышение к концу неонатального периода жизни уровня адаптации у детей 1-й группы, сохранялось ее напряжение. Несбалансированность звеньев негативно отражалась на адаптивных способностях. В то же время у здоровых детей отмечалось адекватное удержание системы в состоянии равновесия. Происходила необходимая перестройка работы органов и систем, что повышало адаптационные возможности.

В возрасте 3 месяцев жизни у всех детей симпатическая активность снижалась, однако у детей, имевших ВЗР, это происходило менее выражено, хотя среднее значение показателя AM_{01} было меньше, чем у детей 2-й группы, и больше в сравнении с детьми 3-й группы. Аналогичные изменения наблюдались и со средними значениями показателя $ИН_1$, указывающими на состояние компенсаторных резервов, которые у детей 1-й и 2-й групп напряжены. В ответ на тилт-тест у детей 2-й группы (несмотря на повышенную симпатическую активность и напряжение компенсаторных ресурсов) и у пациентов 3-й группы имела место адекватная реакция. А вот у детей 1-й группы выявлено достоверное снижение симпатической активности, о чем свидетельствовало среднее значение показателя AM_{02} ($p < 0,05$), и напряжение компенсаторных резервов, на что указывало среднее значение показателя $ИН_2$ (см. табл. 3).

У детей 1-й и 2-й групп доминировала симпатикотония, при этом у 98,25 % детей 1-й группы регистрировалась гиперсимпатикотония (у 93,33 % детей 2-й группы) (см. рис. 1).

Частота асимпатикотонической, гиперсимпатикотонической, нормальной вегетативной реактивности у детей 1-й и 2-й групп сопоставима. Следует отметить, что частота нормальной вегетативной реактивности у детей 1-й и 2-й групп, в сравнении с детьми 3-й группы, регистрировалась реже, при

этом асимпатикотоническая вегетативная реактивность имела место только у детей 1-й и 2-й групп (см. рис. 2).

Высокая частота нарушений адаптации фиксировалась у детей, имевших ВЗР (70,18 %), у детей 2-й группы — 62,3 %. В структуре нарушений адаптации у детей 1-й и 2-й групп доминировало напряжение адаптации, довольно часто фиксировался срыв адаптации (см. рис. 3).

К концу первого полугодия жизни у всех детей симпатическая активность продолжала снижаться. У детей 1-й и 2-й групп симпатическая активность не различалась и была выше ($p < 0,05$), чем у детей 3-й группы. Напряжение адаптационных ресурсов у всех наблюдаемых детей также снижалось, о чем свидетельствовали средние значения показателей $ИН_1$. Однако у детей 1-й и 2-й групп компенсаторные ресурсы были напряжены. В ответ на тилт-тест у всех обследованных детей имела место адекватная реакция (см. табл. 3).

У детей 1-й и 2-й групп, как и ранее, доминировала симпатикотония, при этом гиперсимпатикотония регистрировалась несколько реже — у 88,24 % детей 1-й группы и у 87,04 % детей 2-й группы. Эитония имела место только у детей 1-й группы (см. рис. 1).

У детей 1-й группы отмечался значительный рост частоты и преобладание гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности, сохранялся высокий процент асимпатикотонической вегетативной реактивности, частота нормальной вегетативной реактивности уменьшилась. При этом частота асимпатикотонической вегетативной реактивности у детей 2-й группы уменьшилась (с 18,03 до 9,26 %), а у детей 3-й группы не фиксировалась уже к первому месяцу жизни (см. рис. 2).

Анализ адаптации свидетельствовал о ее улучшении у детей 1-й и 2-й групп. В структуре нарушений адаптации у детей 1-й и 2-й групп доминировало напряжение адаптации (см. рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЗР у детей связана:

- 1) в раннем неонатальном периоде жизни с ограниченной и меньшей симпатической активностью, напряжением истощенных компенсаторных ресурсов; сопоставимой частотой гиперсимпатикотонии (у 86,15 %), асимпатикотонической вегетативной реактивности (у 36,11 %), большей частотой гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности (у 26,39 %, в 1,3 раза);
- 2) в 1 месяц жизни с большей частотой клинических проявлений вегетативной дисфункции (в 3,8 раза), более выраженным напряжением,

но меньшим уровнем симпатической активности и большим напряжением адаптационных ресурсов, что подтверждалось высоким процентом при гиперсимпатикотонии (у 98,48 %, сопоставим), гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности (у 31,82 %, в 1,29 раза чаще) и уменьшением частоты асимпатикотонической вегетативной реактивности (с 36,11 до 16,67 %, выявляемой в 1,75 раза реже), ростом удовлетворительной адаптации (с 27,78 до 33,33 %, выявляемой в 1,35 раза чаще);

- 3) в 3 месяца жизни с менее выраженным снижением и меньшей симпатической активностью, напряжением компенсаторных ресурсов, но менее выраженным; сопоставимой частотой гиперсимпатикотонии (у 98,25 %) сочетающейся с асимпатикотонической (у 18,03 %), гиперсимпатикотонической (у 29,51 %), нормальной (у 52,46 %) вегетативной реактивностью; сопоставимой частотой неудовлетворительной адаптации (у 19,67 %) и срыва адаптации (у 11,48 %);
- 4) в 6 месяцев жизни с сопоставимым, напряженным уровнем симпатической активности и напряжением адаптационных ресурсов, большей частотой гиперсимпатикотонии (у 88,24 %, сопоставима) сочетающейся с асимпатикотонической вегетативной реактивностью (у 16,36 %, в 1,77 раза чаще) и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью (у 52,73 %, сопоставима), сопоставимой частотой срыва адаптации (у 7,27 %), что закладывает основу вегетативной дисфункции и сопровождается выраженными, более частыми клиническими проявлениями.

ВЫВОД

ВЗР у младенцев связана с высоким процентом гиперсимпатикотонии с асимпатикотонической вегетативной реактивностью, что способствует большей частоте и выраженности клинических проявлений вегетативной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Педиатрия вчера, сегодня, завтра // Практика педиатра. – 2005. – № 1. – С. 3–5. [Baranov AA. Pediatrics yesterday, today, tomorrow. *Praktika pediatria*. 2005;(1):3-5. (In Russ.)]
2. Белоконь Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей: в 2 т. – М.: Медицина, 1987. [Belokon' NA. Heart and blood vessels disorders in children. Moscow: Meditsina; 1987. (In Russ.)]
3. Боткина А.С. Вегетативные нарушения у детей с атопическим дерматитом // Шилиева Р.Р., Неудакшина Е.В., ред. Детская вегетология. – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 333–338. [Botkina AS. Vegetative disorders in children with atopic dermatitis]. Ed by R.R. Shilyaeva, E.V. Neudakhina. Moscow: Medpraktika-M; 2008. P. 333-38. (In Russ.)]
4. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В., и др. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. [Veyn AM, Voznesenskaya TG, Vorob'eva OV, et al Vegetative disorders: clinical picture, diagnosis, treatment. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003. (In Russ.)]
5. Вельтищев Ю.Е. Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней. Приложение к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии». – М., 1994. [Vel'tishchev YuE. Children's state of health and general disease prevention strategy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. Moscow; 1994. (In Russ.)]
6. Воронцов И.М. Здоровье и нездоровье детей как основа профессионального мировоззрения и повседневной практики детского врача // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 2. – С. 6–13. [Vorontsov IM. Children's health and ill-health as the basis of professional outlook and everyday practice of a pediatrician. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 1999;(2):6-13. (In Russ.)]
7. Деревцов В.В. Состояние здоровья и адапционно-резервные возможности у новорожденных от матерей с анемиями в динамике первого года жизни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2011. [Derevtsov VV. State of health and adaptive and reserve potential of newborns from mothers with anemia in the first year-of-life dynamics. [dissertation] Smolensk; 2011. (In Russ.)]
8. Дудченко А.М. Пути и возможности стабилизации энергетических функций клеток при гипоксии // Материалы всероссийской конференции. – М., 1997. – С. 37. [Dudchenko AM. Ways and possibilities to stabilize energy function of a cell in hypoxia. (Conference proceedings). Moscow; 1997. P. 37. (In Russ.)]
9. Дьячкова Г.И. Сердечный ритм при эмоциональном напряжении у детей // Педиатрия. – 1990. – № 8. – С. 25–27. [D'yachkova GI. Cardiac rhythm in emotional exertion in children. *Pediatriya*. 1990;(8):25-27. (In Russ.)]
10. Ещенко Н.Д., и др. Метаболизм глутамата в компартментах головного мозга при гипоксии // Материалы всероссийской конференции. – М., 1997. – С. 40–41. [Eshchenko ND, et al. Metabolism of glutamate in brain compartments in hypoxia. (Conference proceedings) Moscow; 1997. P. 40-1. (In Russ.)]
11. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2004. [Zarubina IV, Shabanov PD. Molecular pharmacology

- of antihypoxants. Saint Petersburg: N-L; 2004. (In Russ.)]
12. Какабадзе С.А., Лекоев Г.З., Мерденова З.С. Состояние бульбарных и спинальных вегетативных центров у новорожденных с синдромом дыхательной недостаточности рефлекторного генеза // Педиатрия. – 1990. – № 4. – С. 45–49. [Kakabadze SA, Lekoev GZ, Merdenova ZS. State of bulbar and spinal vegetative centres in newborns with respiratory insufficiency syndrome of the reflex genesis. *Pediatrics*. 1990;(4):45-49. (In Russ.)]
13. Козлова Л.В. К дискуссии по теме «Нейроциркуляторная дистония у детей и подростков – болезнь или пограничное состояние» // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 105–106. [Kozlova LV. To the discussion «Neurocirculatory dystonia – disease or border-line case». *Pediatrics*. 2003;(2):105-106. (In Russ.)]
14. Козлова Л.В., Самсыгина Л.А., Алимova И.Л. Вегетативная дисфункция у детей и подростков (клиника, диагностика, лечение). – Смоленск: СГМА, 2008. [Kozlova LV, Samsygina LA, Alimova IL. Vegetative dysfunction in children and young adults (clinical picture, diagnosis, treatment). Smolensk: SGMA; 2008. (In Russ.)]
15. Колгушкина Т.Н. Основы перинатологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. [Kolgushkina TN. Fundamentals of perinatology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007. (In Russ.)]
16. Кориод О.А. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы и вегетативного статуса в раннем постнатальном онтогенезе у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 1999. [Koroid OA. Dynamics of cardiovascular system indices and vegetative status in early postnatal ontogenesis in children with chronic pre-natal hypoxia. [dissertation] Smolensk; 1999. (In Russ.)]
17. Курочкин А.А., и др. Нейроциркуляторная дистония у детей и подростков – болезнь или пограничное состояние? // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 96–98. [Kurochkin AA, et al. Neurocirculatory dystonia in children and young adults – disease or borderline condition? *Pediatrics*. 2003;(2):96-98. (In Russ.)]
18. Курочкин А.А., Кушнir С.М., Антонова Л.К. Функциональная диагностика синдрома вегетативной дистонии // Шиляева Р.Р., Неудахина Е.В., ред. Детская вегетология. – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 22–31. [Kurochkin AA, Kushnir SM, Antonova LK. Functional diagnosis of vegetative dystonia syndrome. Ed by R.R. Shilyaeva, E.V. Neudakhina. Moscow: Medpraktika-M; 2008. P. 22-31. (In Russ.)]
19. Кушнir С.М. К вопросу о нейроциркуляторной дистонии у детей и подростков // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 106–08. [Kushnir SM. To the issue of neurocirculatory dystonia in children and young adults. *Pediatrics*. 2003;(2):106-08. (In Russ.)]
20. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 124. – № 9. – С. 244–254. [Luk'yanova L.D. Bioenergetic hypoxia: concept, mechanisms of action and correction techniques. *Byulleten'eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1997;124(9):244-54. (In Russ.)]
21. Лукьянова Л.Д. Механизмы действия антигипоксантов. Антигипоксаны – новый класс фармакологических веществ // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Серия «Фармакология и химиотерапевтические средства. Антигипоксаны». – М., 1991. – С. 5–26. [Luk'yanova LD. Mechanisms antihypoxants action. Antihypoxants – new class of pharmacological substances. Moscow; 1991. P. 5-26. (In Russ.)]
22. Маковецкая Г.А., Захарова Л.И., Фролова И.И. Состояние вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, родившихся у женщин с проявлением фетоплацентарной недостаточности на фоне кардиальной патологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – Т. 40. – № 6. – С. 30. [Makovetskaya GA, Zakharova LI, Frolova II. Condition of the vegetative nervous system in young children born from mothers with fetoplacental insufficiency due to cardiac pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 1995;40(6):30. (In Russ.)]
23. Меерсон Ф.З. Концепция долговременной адаптации. – М.: Дело, 1993. [Meerson FZ. Concept of long-term adaptation. Moscow: Delo; 1993. (In Russ.)]
24. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. – М., 1993. [Meerson FZ, Malyshev IYu. Phenomenon of adaptive stabilization and heart protection. Moscow; 1993. (In Russ.)]
25. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Павленко В.А. Клиническая эффективность сверхмалых доз аффинно-очищенных антител к белку S-100 у детей с вегетативным дисбалансом, перенесших острый обструктивный бронхит // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 43–49. [Mel'nikova IM, Mizernickij JuL, Pavlenko VA. Clinical efficiency of midget doses of the affine cleared antibodies to S-100 protein at the children with dysfunction of autonomic nervous system and acute obstructive bronchitis in anamnesis. *Pediatr*. 2016;7(1):43-49. (In Russ.)]
26. Морено И.Г. Вегетативные и гуморальные нарушения сердечного ритма и проводимости у детей // Шиляева Р.Р., Неудахина Е.В., ред. Детская вегетология. – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 259–266. [Moreno IG. Vegetative and humoral violation of cardiac rhythm and conduction system in children.

- Ed by R.R. Shilyaeva, E.V. Neudakhina. Moscow: Medpraktika-M; 2008. P. 259-266. (In Russ.)]
27. Неудахин Е.В., Кушнир С.М., Антонова Л.К. Патогенез синдрома вегетативной дистонии // Шилыева Р.Р., Неудахина Е.В., ред. Детская вегетология. – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 130–142. [Neudakhin EV, Kushnir SM, Antonova LK. Pathogenesis of vegetative dystonia syndrome. Ed by R.R. Shilyaeva, E.V. Neudakhina. Moscow: Medpraktika-M; 2008. P. 130-142. (In Russ.)]
 28. Неудахин Е.В., и др. Состояние центральной гемодинамики при гипотрофии у детей грудного возраста // Педиатрия. – 1993. – № 2. – С. 56–59. [Neudakhin EV, et al. Condition of central hemodynamics in hypotrophy in infants. *Pediatrics*. 1993;(2):56-59. (In Russ.)]
 29. Неудахин Е.В. Краткие сведения об основных анатомо-физиологических особенностях вегетативной нервной системы // Шилыева Р.Р., Неудахина Е.В., ред. Детская вегетология. – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 15–21. [Neudakhin EV. Overview of basic anatomic-physiological features of the vegetative nervous system. Ed by R.R. Shilyaeva, E.V. Neudakhina. Moscow: Medpraktika-M; 2008. P. 15-21. (In Russ.)]
 30. Неудахин Е.В. К вопросу о вегетативных расстройствах у детей // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 101–103. [Neudakhin EV. To the issue of vegetative disorders in children. *Pediatrics*. 2003;(2):101-103. (In Russ.)]
 31. Неудахин Е.В., Кушнир С.М. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков // Медицинская газета. – 2006. – № 73. – С. 8–9. [Neudakhin EV, Kushnir SM. Vegetative dystonia syndrome in children and young adults. *Meditsinskaya gazeta*. 2006;(73):8-9. (In Russ.)]
 32. Панков Д.Д., Румянцев А.Г. К вопросу о дефиниции терминов «нейроциркуляторная дистония» и «пограничные состояния» // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 98–100. [Pankov DD, Rumyantsev AG. To the issue of definition to the terms «neurocirculatory dystonia» and «border-line cases». *Pediatrics*. 2003;(2):98-100. (In Russ.)]
 33. Савельев С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека. – М.: Веди, 2002. [Savel'ev SV. Stages of human brain embryonal development. Moscow: Vedit; 2002. (In Russ.)]
 34. Сучкова Л.А., Михайлова Г.С., Павлов С.Б. Нарушения вегетативной регуляции у плодов и новорожденных как фактор риска развития вегетативной дистонии у детей // Материалы IX съезда педиатров России. – М., 2001. – С. 559–560 с. [Suchkova LA, Mikhaylova GS, Pavlov SB. Vegetative regulation disturbances in fetuses and newborns as a risk factor of vegetative dystonia development in children. (Conference proceedings) Materialy IX s'ezda pediatrov Rossii. Moscow; 2001. P. 559-6. (In Russ.)]
 35. Таболин В.А., и др. Состояние вегетативного гомеостаза и морфология слизистой оболочки тонкой кишки с перинатальной энцефалопатией // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 25–29 [Tabolin VA, et al. Vegetative homeostasis condition and morphology of the small intestine lining in perinatal encephalopathy. *Pediatrics*. 1996;(1):25-9. (In Russ.)]
 36. Хватова Е.М., и др. Моделирование, патогенез и терапия гипоксических состояний. – Горький, 1989. [Khvatova EM, et al. Modelling, pathogenesis and therapy of hypoxic conditions. Gor'kiy; 1989. (In Russ.)]
 37. Хохлов В.Г. Состояние здоровья и особенности адаптации детей первого года жизни матерей с диффузным эутиреоидным зобом в йоддефицитном регионе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2005. [Khokhlov VG. State of health and adaptation features of children in the first year of life born from mothers with diffuse euthyroid goiter in iodine deficient regions. [dissertation] Smolensk, 2005. (In Russ.)]
 38. Царегородцева Л.В. Синдром вегетативной дистонии // Самсыгина Г.А., Щербак М.Ю., ред. Кардиология и ревматология детского возраста. – М.: Медпрактика-М, 2004. – С. 393–315. [Tsaregorodtseva LV. Ed by G.A. Samsygina, M.Yu. Shcherbakova. Vegetative dystonia syndrome. Moscow: Medpraktika-M; 2004. P. 393-15. (In Russ.)]
 39. Царегородцева Л.В. Дискуссионные вопросы синдрома вегетативной дистонии у детей // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 103–105. [Tsaregorodtseva LV. Discussion issues on vegetative dystonia syndrome in children. *Pediatrics*. 2003;(2):103-5. (In Russ.)]
 40. Шабалов Н.П. Неонатология: в 2 т. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. [Shabalov NP. Neonatology. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.)]
 41. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. – М.: Наука, 1992. [Shvalev VN, Sosunov AA, Guski G. Morphological basis of innervation of the heart. Moscow: Nauka; 1992. (In Russ.)]
 42. Шварков С.Б. Современная концепция о вегетативных расстройствах и их классификация // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 108–109. [Shvarkov SB. Current concept of vegetative disorders and their classification. *Pediatrics*. 2003;(2):108-9. (In Russ.)]
 43. Шилыев Р.Р., и др. Вегетативные желудочно-кишечные дисфункции у детей раннего возраста // Шилыева Р.Р., Неудахина Е.В., ред. Детская вегетология. – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 279–296. [Shilyaev RR, et al. Vegetative gastrointestinal dysfunction in young children. Ed by R.R. Shilyaeva, E.V. Neudakhina. Moscow: Medpraktika-M; 2008. P. 279-96. (In Russ.)]

44. Шилиев Р.Р., и др. Вегетовисцеральные нарушения у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы // Шилиева Р.Р., Неудахина Е.В., ред. Детская вегетология. – М.: Медпрактика-М; 2008. – С. 166–211. [Shilyaev RR, et al. Vegetative and visceral disorders in young children with perinatal disturbances of the central nervous system. Ed by R.R. Shilyaeva, E.V. Neudakhina. Moscow: Medpraktika-M, 2008. P. 166-211. (In Russ.)]
45. Шилиев Р.Р., Копилова Е.Б., Петрова О.А. Особенности патогенеза вегетовисцеральных дисфункций у детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы // Шилиева Р.Р., Неудахина Е.В., ред. Детская вегетология. – М.: Медпрактика-М; 2008. – С. 156–165 с. [Shilyaev RR, Kopilova EB, Petrova O.A. Features of pathogenesis of vegetovisceral dysfunction in children of early age with perinatal nervous system lesion. Ed by R.R. Shilyaeva, E.V. Neudakhina. Moscow: Medpraktika-M; 2008. P. 156-65. (In Russ.)]
46. Юсупов В.В., Федоткина И.В., Лопатина В. Ф., и др. Социальная адаптация подростков, обучающихся в общеобразовательных учреждениях разных типов // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. М95. [Jusupov VV, Fedotkina IV, Lopatina VF, et al. Social adaptation of teenagers, students in educational institutions of different types. *Pediatr.* 2010;1(1):M95. (In Russ.)]
47. Araki R, Tamura M, Yamazaki I. The effect of intracellular oxygen concentration on lactate, pyridine nucleotide reduction and respiration rate in the cardiac tissue. *Circ Res.* 1983;53:448-56. doi: 10.1161/01.RES.53.4.448.
48. Barker D. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutrition.* 2004;23:588-95. doi: 10.1080/07315724.2004.10719428.
49. Barker D, Gluckman P, Godfrey K, et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341(8850):938-41. doi: 10.1016/0140-6736(93)91224-A.
50. Fukuda H, Yasuda H, Shimokawa S, et al. The oxygen Dependence of the energy state of cardiac tissue. *Adv Exp Med and Biol.* 1989;248:567-73. doi: 10.1007/978-1-4684-5643-1_63.
51. Hochachka PW. Defense strategies against hypoxia and hypothermia. *Science.* 1986;231:234-41. doi: 10.1126/science.2417316.
52. Lagercrantz H, Slotkin TA. *Sci Am.* 1986;254:920-1002. doi: 10.1038/scientificamerican0486-100.
53. Lau C, Rogers J. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. *Embryo Today.* 2004;72(4):300-12. doi: 10.1002/bdrc.20029.
54. Rasmussen K. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? *J Nutr.* 2001;131:590-603.
55. Slotkin TA. *Neuroendocrine Perspectives.* New York; 1990.

◆ Информация об авторах

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

Людмила Вячеславовна Козлова — д-р мед. наук, профессор, заместитель председателя комитета Совета Федерации по социальной политике. Совет Федерации Федерального собрания Российской Федерации, Москва. E-mail: LVKozlova@senat.gov.ru.

Виталий Викторович Деревцов — канд. мед. наук, педиатр, кардиолог, докторант. Институт перинатологии и педиатрии. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com.

◆ Information about the authors

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

Lyudmila V. Kozlova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Deputy Chairman of the Federation Council Committee on social policy. The Council of Federation of the Federal Assembly of the Russian Federation, Moscow. E-mail: LVKozlova@senat.gov.ru.

Vitaly V. Derevtsov — MD, PhD, pediatric cardiologist. Institute of Perinatology and Pediatrics. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg. E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИЙ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

© Н.С. Канавец, Л.И. Левина, В.С. Василенко, Е.Б. Карповская, Т.Г. Рыбка, С.Н. Иванов

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

Поступила в редакцию: 01.11.2016

Принята к печати: 19.12.2016

Целью исследования явилось изучение структурно-функционального состояния артерий у женщин с метаболическим синдромом (МС), ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), с учетом состояния функции щитовидной железы. Результаты исследования могут быть использованы для повышения эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий, оценки прогноза течения заболевания и выбора оптимальной тактики ведения больных с метаболическим синдромом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. Всего было обследовано 108 женщин, из них 40 с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом и эутиреозом, они составили I группу, 31 женщина — с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом (II группа) и 37 женщин — с метаболическим синдромом без заболевания щитовидной железы (группа сравнения). Лабораторное обследование включало исследование липидного спектра, уровня гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона (ТТГ). Также пациентам проводилось инструментальное обследование с использованием ультразвукового исследования плечевой артерии для оценки эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭЗВД и ЭНЗВД), определением толщины комплекса интима-медиа. Помимо этого, выполнялось ультразвуковое исследование почек с дуплексным сканированием почечных артерий с оценкой вазоренальной гемодинамики. У больных всех исследуемых групп выявлено повышение жесткости артерий с дисфункцией эндотелия и ремоделированием сосудистой стенки. Эти изменения наиболее выражены у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом.

Ключевые слова: метаболический синдром; аутоиммунный тиреоидит; субклинический гипотиреоз; ремоделирование сосудистой стенки.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF ARTERIES IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

© N.S. Kanavets, L.I. Levina, V.S. Vasilenko, E.B. Karpovskaya, T.G. Ribka, S.N. Ivanov

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

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2016;7(4):90-95

Received: 01.11.2016

Accepted: 19.12.2016

The aim of the research was to study structural and functional state of arteries in women with metabolic syndrome (MS) associated to autoimmune thyroiditis (AIT), to improve the efficiency of therapeutic and preventive measures. The study sample included 108 women, 40 of them were with metabolic syndrome, autoimmune thyroiditis and euthyroidism (group I), the second group consisted of 31 women with metabolic syndrome, autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism (group II) and control group included 37 women with metabolic syndrome without thyroid disease. Laboratory examination included the study of lipid profile (cholesterol, low-density lipoproteins, LDL Very Low Density Lipoprotein, VLDL, high-density lipoproteins, HDL, triglycerides, atherogenic index), thyroid hormone levels (ATPO and ATG, fT4, T3) and thyroid stimulating hormone (TSH). Also, patients were instrumental examination with ultrasound of the brachial artery to assess endothelium dependent and endothelium independent relaxation, the definition of complex intima-media thickness. In addition, it performed ultrasound of the kidneys with renal artery duplex scanning with the assessment of renovascular hemodynamics. All patients of the research showed elevated arterial stiffness endothelial dysfunction and remodeling of the vascular wall. These changes are most pronounced in women with metabolic syndrome associated with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism.

Keywords: metabolic syndrome; autoimmune thyroiditis; subclinical hypothyroidism; remodeling of the vascular wall.

Метаболический синдром (МС) является важнейшей социальной и эпидемиологической проблемой как в России, так и во всем мире. Эксперты ВОЗ относят МС к пандемии XXI века, что обусловлено его высокой распространенностью. Среди лиц старшего и среднего возраста МС достигает 30–40 % [5]. За последние два десятилетия отмечается устойчивый рост распространенности МС среди молодежи [5, 6].

МС, в основе которого лежит ожирение, приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и cerebrovascularной болезни, приводящих к тяжелой инвалидизации и смертности населения развитых стран [1–3].

У женщин часто МС сочетается с заболеваниями щитовидной железы, в частности с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), протекающим с субклиническим гипотиреозом (СГ).

В настоящее время доказано, что МС способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [4, 7, 8]. Что касается СГ, то этот вопрос остается спорным. До настоящего времени недостаточно изучено функциональное состояние сосудистой стенки у больных, в частности женщин, с МС, ассоциированным с АИТ, при различном функциональном состоянии щитовидной железы. Изучение этих вопросов имеет большое практическое значение, так как позволит оптимизировать лечение такого рода больных.

Цель: изучить структурно-функциональное состояние артерий у женщин с МС, ассоциированным с АИТ, с целью повышения эффективности проведения лечебно-профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе лаборатории «Новых медицинских технологий» НИЦ СПбГПМУ и Мариинской больницы. Обследовано 108 женщин с МС, средний возраст больных составил $55,8 \pm 1,25$ года. Из 108 женщин с МС у 71 диагностирован АИТ, 40 женщин с АИТ получали

заместительную гормональную терапию и находились в эутиреоидном состоянии (ЭТ), они составили I группу (МС + АИТ + ЭТ). У 31 женщины диагностирован АИТ, сопровождающийся СГ, они составили II группу (МС + АИТ + СГ). У остальных 37 женщин заболевания щитовидной железы отсутствовали, они составили контрольную группу (МС).

Группы обследованных женщин являются однородными по возрасту, индексу массы тела, степени ожирения, степени артериальной гипертензии и частоте сахарного диабета 2-го типа.

Всем больным проводились антропометрические исследования, определялись липиды крови, гормоны щитовидной железы, ТТГ, антитела к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину, УЗИ щитовидной железы на аппарате SiemensSonoAce 9900.

Для оценки эндотелиальной функции выполнено УЗИ плечевой артерии с расчетом эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) при проведении пробы с нитроглицерином [9].

Проведено измерение комплекса интима-медиа правой и левой сонных артерий (КИМ ПСА и КИМ ЛСА в мм). В норме плечевая артерия расширяется на 10 % и более от исходного диаметра.

Для изучения вазоренальной гемодинамики проведено УЗИ почек с дуплексным сканированием почечных артерий на аппарате SiemensSonoAce 9900. Исследованы следующие показатели: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}), конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed}), индекс резистентности (RI), систолодиастолическое соотношение ($s/d = V_{ps}/V_{ed}$). Данные показатели исследованы в области устья и ворот почечных артерий, а также сегментарных и междолевых артерий правой и левой почки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 1 представлены данные по липидному спектру в обследованных группах больных.

Таблица 1

Липиды крови в обследованных группах больных

Показатели	Группы обследованных			
	Контроль (МС)	I группа (МС + АИТ + ЭТ)	II группа (МС + АИТ + СГ)	P
ОХС, ммоль/л	$6,12 \pm 0,12$	$5,78 \pm 0,18$	$6,61 \pm 0,20$	K-I > 0,05 K-II < 0,05 I-II < 0,01
ЛПВП, ммоль/л	$1,18 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,07$	$1,27 \pm 0,06$	K-I < 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05

Таблица 1 (Продолжение)

Показатели	Группы обследованных			
	Контроль (МС)	I группа (МС + АИТ + ЭТ)	II группа (МС + АИТ + СГ)	<i>P</i>
ЛПНП, ммоль/л	3,84 ± 0,12	3,35 ± 0,18	4,49 ± 0,21	K-I < 0,05 K-II < 0,01 I-II < 0,01
КА	4,44 ± 0,15	3,54 ± 0,29	4,75 ± 0,25	K-I < 0,01 K-II > 0,05 I-II < 0,01
ТГ, ммоль/л	2,58 ± 0,16	2,09 ± 0,13	2,35 ± 0,21	K-I < 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05

Как видно из таблицы, ОХС и ЛПНП достоверно выше у больных II группы с МС, ассоциированным с АИТ и субклиническим гипотиреозом, по сравнению с больными I группы с МС, ассоциированным с АИТ и эутиреозом, и больными контрольной группы с МС без заболевания щитовидной железы ($p < 0,01-0,05$). ЛПВП оказались достоверно выше у больных I группы по сравнению с контролем ($p < 0,05$), но достоверно не отличались от больных II группы ($p > 0,05$). Коэффициент атерогенности с высокой степенью достоверности оказался ниже у больных I группы по сравнению с контролем и больными II группы ($p < 0,01$), ТГ также были ниже у больных I группы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных II группы с МС, ассоциированным с АИТ и субклиническим гипотиреозом, имеют место наиболее выраженные атерогенные нарушения липидного спектра. У больных I группы с МС, ассоциированным с АИТ и эутиреозом, получавших заместительную гормональную

терапию, нарушения липидного спектра менее выражены не только по сравнению с больными II группы, но и по сравнению с контролем.

В табл. 2 представлены данные по состоянию эндотелиальной функции и комплексу интима-медиа в обследованных группах больных. Как видно из таблицы, во всех обследованных группах имеет место увеличение КИМ как правой, так и левой сонной артерии с колебаниями от 1,04 до 1,17 мм при норме 0,8–0,9 мм. При сравнении этих показателей по группам определяется достоверное увеличение КИМ ПСА у больных I и II групп по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Что же касается КИМ ЛСА, то у больных II группы этот показатель достоверно выше по сравнению с больными I группы ($p < 0,05$).

ЭЗВД снижена и достоверно не отличается в обследованных группах больных ($p > 0,05$). ЭНЗВД оказалась достоверно выше у больных II группы по сравнению как с контрольной, так и I группой ($p < 0,05$), что обусловлено повышением чувстви-

Таблица 2

Состояние эндотелиальной функции и комплекса интима-медиа в обследованных группах больных

Показатели	Группы обследованных			
	Контроль (МС)	I группа (МС + АИТ + ЭТ)	II группа (МС + АИТ + СГ)	<i>P</i>
КИМ ПСА, мм	1,04 ± 0,02	1,14 ± 0,03	1,14 ± 0,03	K-I < 0,05 K-II < 0,05 I-II > 0,05
КИМ ЛСА, мм	1,11 ± 0,02	1,08 ± 0,02	1,17 ± 0,03	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II < 0,05
ЭЗВД, %	8,2 ± 0,51	9,60 ± 0,77	10,67 ± 0,90	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
ЭНЗВД, %	10,67 ± 1,44	10,30 ± 0,95	16,15 ± 1,40	K-I > 0,05 K-II < 0,05 I-II < 0,01

тельности сосудистой стенки к действию нитроглицерина у больных II группы.

В таблице 3 представлены данные по вазоренальной гемодинамике левой почки. Как видно из табли-

цы, пиковая систолическая скорость (Vps) и конечная диастолическая скорость кровотока (Ved) в почечных артериях во всех обследованных группах больных достоверно не отличаются ($p > 0,05$).

Таблица 3

Сравнительная характеристика данных ультразвукового исследования почек с дуплексным сканированием почечных артерий в обследованных группах больных

Показатели	Группы обследованных			
	Контроль (МС)	I группа (МС + АИТ + ЭТ)	II группа (МС + АИТ + СГ)	<i>P</i>
Устье почечной артерии				
Vps , см/с	$74,2 \pm 6,39$	$75,2 \pm 7,19$	$68,5 \pm 3,90$	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
Ved , см/с	$16,5 \pm 1,22$	$17,9 \pm 2,29$	$12,6 \pm 0,99$	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
<i>RI</i>	$0,69 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01$	$0,81 \pm 0,01$	K-I < 0,05 K-II < 0,01 I-II < 0,01
Vps/Ved	$4,7 \pm 0,21$	$4,4 \pm 0,23$	$5,8 \pm 0,28$	K-I > 0,05 K-II < 0,01 I-II < 0,01
Ворота почечной артерии				
Vps , см/с	$77,2 \pm 5,53$	$79,9 \pm 8,15$	$72,4 \pm 5,43$	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
Ved , см/с	$19,4 \pm 1,49$	$19,7 \pm 3,26$	$17,1 \pm 1,32$	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
<i>RI</i>	$0,75 \pm 0,01$	$0,75 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01$	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
Vps/Ved	$4,1 \pm 0,21$	$4,6 \pm 0,70$	$4,30 \pm 0,29$	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
Сегментарная артерия				
Vps , см/с	$52,5 \pm 4,31$	$49,2 \pm 9,41$	$51 \pm 3,70$	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
Ved , см/с	$16,0 \pm 1,43$	$17,3 \pm 2,71$	$13,2 \pm 1,04$	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
<i>RI</i>	$0,68 \pm 0,01$	$0,70 \pm 0,01$	$0,74 \pm 0,01$	K-I < 0,05 K-II < 0,01 I-II < 0,05
Vps/Ved	$3,4 \pm 0,21$	$3,0 \pm 0,16$	$4,0 \pm 0,13$	K-I > 0,05 K-II < 0,05 I-II < 0,01
Междолевая артерия				
Vps , см/с	$44,5 \pm 4,60$	$41,0 \pm 5,66$	$3,81 \pm 3,01$	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
Ved , см/с	$11,9 \pm 1,10$	$12,8 \pm 2,18$	$10,7 \pm 0,88$	K-I > 0,05 K-II > 0,05 I-II > 0,05
<i>RI</i>	$0,73 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,01$	K-I < 0,05 K-II < 0,05 I-II < 0,05
Vps/Ved	$3,8 \pm 0,10$	$3,4 \pm 0,20$	$5,2 \pm 0,09$	K-I > 0,05 K-II < 0,01 I-II < 0,01

В норме индекс резистентности (RI) и систоло-диастолическое соотношение (V_{ps}/V_{ed}) левой почки составляет соответственно 0,56–0,70 и 2,1–3,8 (Кветковский Е.А., Кветковская Т.А., 2005). Во всех группах больных RI повышен. Это повышение наиболее выражено в устье почечной артерии у больных I группы и особенно II группы по сравнению с контролем (соответственно 0,81 : 0,76 и 0,69 при $p < 0,014$ –0,05).

Также отмечаются более высокие показатели RI в сегментарной почечной артерии у больных I и особенно II группы по сравнению с контролем (соответственно $0,74 \pm 0,01$; $0,70 \pm 0,01$ и $0,68 \pm 0,01$ при $p < 0,05$ –0,01). Что же касается V_{ps}/V_{ed} , то этот показатель оказался наиболее высоким у больных II группы по сравнению с больными I группы и контролем в устье почечной артерии и междолевой артерии (соответственно $5,8 \pm 0,28$; $4,4 \pm 0,23$ и $4,7 \pm 0,21$ при $p < 0,01$; $5,2 \pm 0,09$; $3,4 \pm 0,20$ и $3,8 \pm 0,10$ при $p < 0,01$).

Вазоренальная гемодинамика правой почки существенно не отличается от левой почки, V_{ps}/V_{ed} отмечается в устье и воротах почечной артерии правой почки у больных II группы.

ВЫВОДЫ

1. Заместительная гормональная терапия, позволяющая достигнуть эутиреоидного состояния у больных с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом, улучшает показатели липидного обмена.
2. У больных с метаболическим синдромом имеет место ремоделирование сосудистой стенки, обусловленное утолщением комплекса интимамедиа и снижением эндотелийзависимой вазодилатации. Эти изменения наиболее выражены в группе больных с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом.
3. Ремоделирование сосудистой стенки подтверждается данными исследования вазоренальной гемодинамики, показавшей увеличение индекса резистентности и систолодиастолического соотношения, наиболее выраженное у больных с метаболическим синдромом, ассоциированным с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В.С., Семенова Ю.Б. Патогенетические механизмы развития стрессорной кардиомиопатии у высококвалифицированных спортсменов // Педиатр. – 2014. – Т. 4. – № 2. – С. 57–61. [Vasilenko VS, Semenova YuB. The pathogenetic mechanisms of development of elite athletes which have stressor cardiomyopathy. *Pediatr.* 2014;4(2): 57-61. (In Russ.)]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М., 2003. [Dedov II, Shestakova MV. *Diabet Mellitus*. Moscow; 2003. (In Russ.)]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа сахарный диабет. – М., 2002. [Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA. *The federal target program of Diabetes mellitus*. Moscow; 2002. (In Russ.)]
4. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Сахарный диабет типа 2 с метаболическим синдромом: способы коррекции основных метаболических и гемодинамических нарушений // Справочник поликлинического врача. – 2007. – Т. 4. – № 6. [Mkrumjan AM, Birjukova EV. *Diabet Mellitus type 2 and metabolic syndrome: the main ways of correction of metabolic and hemodynamic disturbances*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007;4(6). (In Russ.)]
5. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр). 2009 год. [Experts Recommendations of All-Russian Scientific Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome Vtoroj peresmotr. 2009. (In Russ.)]
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М., 2008. [Chazova IE, Mychka VB. *Metabolic syndrome*. Moscow; 2008. (In Russ.)]
7. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*. 2004;173:309-14. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.022.
8. Butler J, Rodondi N, Figaro K. Metabolic Syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1595-602. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.046.
9. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32(3, suppl):29-32.

◆ Информация об авторах

Наталья Сергеевна Канавец — ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natalia.kanavets@mail.ru.

◆ Information about the authors

Natalia S. Kanavets — Assistant Professor, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: natalia.kanavets@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Лилия Ивановна Левина — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natalia.kanavets@mail.ru.

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

Екатерина Борисовна Карповская — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: karpovskaya@yandex.ru.

Татьяна Григорьевна Рыбка — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tgrspb@mail.ru.

Сергей Николаевич Иванов — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: serg9294723@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Lilia I. Levina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: natalia.kanavets@mail.ru.

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

Ekaterina B. Karpovskaya — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: karpovskaya@yandex.ru.

Tatiana G. Ribka — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: tgrspb@mail.ru.

Sergei N. Ivanov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: serg9294723@yandex.ru.

ПРОЯВЛЕНИЯ КАРДИОМИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МАРФАНА И МАРФАНОИДНОЙ ВНЕШНОСТЬЮ

© Е.Б. Лунева¹, Э.Г. Малев¹, А.Л. Коршунова², С.В. Реева², Е.В. Тимофеев², Э.В. Земцовский¹

¹ ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

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

Поступила в редакцию: 17.10.2016

Принята к печати: 28.11.2016

Синдром Марфана достаточно распространенная генетически детерминированная патология соединительной ткани. Было выявлено снижение систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с синдромом Марфана, а также увеличение его размеров вне зависимости от перенесенных оперативных вмешательств. Все чаще стал использоваться термин «кардиомиопатия при синдроме Марфана», обозначающий изменения со стороны функции ЛЖ в отсутствие гемодинамических причин для ее ухудшения. В данной работе оцениваются морфологические и функциональные характеристики ЛЖ не только у пациентов с синдромом Марфана, но и у пациентов с марфаноидной внешностью. **Материалы и методы.** В исследование было включено 98 человек, 8 из которых пациенты с синдромом Марфана, 24 обследованных с марфаноидной внешностью и 66 здоровых обследованных – контрольная группа. Всем пациентам, вошедшим в исследование, была выполнена эхокардиография. Дополнительно были оценены показатели глобальной и локальной деформации миокарда с помощью методики speckle tracking. **Результаты.** Получено достоверное различие параметров циркуферентной деформации передней и боковой стенок ЛЖ и ее статистически значимое снижение в группе лиц с марфаноидной внешностью. **Выводы.** Нарушения регионарной сократимости могут быть первым признаком развития кардиомиопатии у лиц с синдромом Марфана и при таком диспластическом фенотипе, как марфаноидная внешность, что, по всей видимости, связано с наследственными нарушениями структуры и функции соединительной ткани при различных марфаноподобных состояниях.

Ключевые слова: синдром Марфана; марфаноидная внешность; эхокардиография.

MANIFESTATION OF CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH MARFAN SYNDROME AND MARFANOID HABITUS

© Е.Б. Luneva¹, E.G. Malev¹, A.L. Korshunova², S.V. Reeva², E.V. Timofeev², E.V. Zemtsovsky¹

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2016;7(4):96-101

Received: 17.10.2016

Accepted: 28.11.2016

Marfan syndrome is a common genetically determined pathology of connective tissue. It was showed a reduction in systolic and diastolic left ventricular function in patients with Marfan syndrome, as well as the increase in left ventricle size, regardless of previous surgical intervention. Now in literature use the term "cardiomyopathy in Marfan syndrome," denoting changes of the left ventricular function, in the absence of hemodynamic reasons for its deterioration. In this paper we evaluated the morphological and functional characteristics of the left ventricle, not only in patients with Marfan syndrome, but also in patients with marfanoid habitus. **Materials and methods.** The study included 98 people, 8 of them – patients with Marfan syndrome, 24 examinees with marfanoid habitus and 66 healthy examinees – control group. To all patients entered into the study, echocardiography was performed. Additionally global and local deformation of the myocardium using techniques speckle tracking was assessed. **Results** significant difference circumferential deformation parameters of the anterior and lateral walls of the left ventricle and its statistically significant reduction in the group with marfanoid habitus was obtained. **Conclusions** impaired regional contractility may be the first sign of cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome and in such a dysplastic phenotype as marfanoid habitus that is likely associated with hereditary disorders of the structure and function of connective tissue in various states of dysplastic phenotypes.

Keywords: Marfan syndrome; marfanoid habitus; echocardiography.

Синдром Марфана (СМ) достаточно распространенная генетически детерминированная патология соединительной ткани. Основными кардиологическими проявлениями СМ являются аневризма аорты, пролапс митрального клапана и миокардиальная дисфункция [11]. Проявления СМ обусловлены, с одной стороны, мутацией фибриллина-1, который является структурным компонентом экстрацеллюлярного матрикса, а с другой стороны, нарушением регуляции трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Ряд исследований [6, 8] показал, что именно избыточная активация TGF- β сигнального пути является основной причиной поражения аорты и сердца при СМ. Также было выявлено снижение систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с СМ, а также увеличение его размеров вне зависимости от перенесенных оперативных вмешательств [4, 5, 9]. Изначально считалось, что такие изменения обусловлены повышенной гемодинамической нагрузкой на ЛЖ из-за митральной и аортальной регургитации на фоне пролапса митрального клапана и расширения аорты, однако последние данные указывают, что подобные изменения выявляются даже в отсутствие сопутствующей клапанной патологии [5, 12]. В связи с этим все чаще стал использоваться термин «кардиомиопатия при СМ», обозначающий изменения со стороны функции ЛЖ в отсутствие гемодинамических причин для ее ухудшения. Однако, несмотря на то, что формирование кардиомиопатии у пациентов с СМ уже хорошо изучено, остается открытым вопрос, имеются ли изменения сердечной функции у пациентов с минимальными проявлениями ННСТ при различных диспластических фенотипах и прежде всего при марфаноидной внешности (МВ). Дополнительно были оценены показатели глобальной и локальной деформации миокарда с помощью методики speckle tracking.

О МВ согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) следует говорить, когда имеются признаки вовлечения костной системы при отсутствии изменений со стороны органов зрения, сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2]. Костная система считается вовле-

ченной, если выявлены 4 костных признака у лиц с астеническим телосложением. К костным признакам следует относить изменения коэффициентов долихостеномиелии, признаки арахнодактилии, деформации грудной клетки, вальгусную деформацию стопы, плоскостопие, сколиоз или кифоз, лицевые дизморфии. У этих пациентов не отмечается жизнеугрожающих осложнений, таких как диссекция и аневризма аорты, отрыв хорд и др. Однако появляются статьи, в которых имеются данные об изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с МВ [1]. В данной работе оцениваются морфологические и функциональные характеристики ЛЖ не только у пациентов с синдромом Марфана, но и у пациентов с марфаноидной внешностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 98 человек, 8 из которых пациенты с синдромом Марфана, 24 обследованных с марфаноидной внешностью и 66 здоровых обследованных — контрольная группа.

Группа пациентов с СМ была составлена из пациентов, которые наблюдались в СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова. Диагноз СМ был поставлен на основании Гентских критериев [10]. У этих пациентов не отмечалось значимой митральной или аортальной регургитации.

В группу МВ вошли обследованные, у которых отмечалось вовлечение костной системы без признаков вовлечения органов зрения, сердечно-сосудистой и дыхательной систем в соответствии с рекомендациями РКО.

Контрольная группа была отобрана по результатам обследования студентов СПбГПМУ, и в эту группу вошли лица, у которых не было выявлено вовлечения костной, сердечно-сосудистой, дыхательной и зрительной систем.

Характеристики пациентов, вошедших в исследование, представлены в табл. 1. В группах с СМ и МВ преобладали мужчины. Пациенты с СМ были старше, чем пациенты с МВ и обследованные контрольной группы. Кроме того, пациенты с СМ были выше всех остальных пациен-

Таблица 1

Характеристика пациентов, вошедших в исследование

Группа Характеристика	Синдром Марфана (n = 8)	Марфаноидная внешность (n = 24)	Контрольная группа (n = 66)	p
Пол, женщины/мужчины	0/8	1/23	42/24	(1–2) $\chi^2 = 0,34$ p = 0,55 (1–3) $\chi^2 = 11,8$ p = 0,0006 (2–3) $\chi^2 = 24,9$ p = 0,00001

Таблица 1 (Продолжение)

Характеристика \ Группа	Синдром Марфана (n = 8)	Марфаноидная внешность (n = 24)	Контрольная группа (n = 66)	p
Возраст	28 ± 9,2	22 ± 3,4	20 ± 1,8	(1–2) 0,01 (1–3) 0,0001 (2–3) 0,0005
Рост, м	186 ± 12	181 ± 9,1	170 ± 8,4	(1–2) 0,22 (1–3) 0,00001 (2–3) 0,00001
Вес, кг	71 ± 26	62 ± 9,7	61 ± 9,5	(1–2) 0,16 (1–3) 0,03 (2–3) 0,66

Таблица 2

Анатомо-функциональные показатели сердца в исследуемых группах

Показатель \ Группа	Синдром Марфана (n = 8)	Марфаноидная внешность (n = 24)	Контрольная группа (n = 66)	p
Диастолический диаметр ЛЖ, мм	51 ± 4,67	46,7 ± 4,54	44,1 ± 4,94	(1–2) 0,012 (1–3) 0,0003 (2–3) 0,027
Диастолический диаметр ПЖ, мм	31 ± 7,2	23 ± 4,26	24 ± 3,13	(1–2) 0,0006 (1–3) 0,00001 (2–3) 0,23
Диаметр ЛП, мм	37 ± 4,97	30 ± 3,98	30 ± 2,99	(1–2) 0,0003 (1–3) 0,00001 (2–3) 1,0
Фракция выброса ЛЖ, %	53 ± 8,8	66 ± 7,5	67 ± 5,3	(1–2) 0,0003 (1–3) 0,00001 (2–3) 0,48

тов, а пациенты с МВ выше, чем обследованные из контрольной группы, что неудивительно и является одной из характеристик наблюдаемых при данных состояниях нарушений со стороны костной системы.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, была выполнена эхокардиография (ЭХОКГ) по стандартному протоколу, который включает в себя оценку размеров камер сердца, показатели систолической функции левого желудочка — диастолический диаметр левого и правого желудочков, размер левого предсердия, а также фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону. Дополнительно были оценены показатели глобальной и локальной деформации миокарда с помощью методики speckle tracking [3].

Все данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определялась при

помощи *t*-критерия Стьюдента, между малыми выборками и качественными признаками при помощи непараметрических методов (χ^2 , $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе была проведена оценка морфо-функциональных особенностей сердца среди исследуемых групп. Результаты приведены в табл. 2. Как видно из таблицы, у молодых пациентов статистически достоверной разницы в отношении размеров правого желудочка (ПЖ) и левого предсердия (ЛП) получено не было. Однако при оценке размеров ЛЖ выявлено его увеличение у пациентов не только с СМ, но и с МВ по отношению к контрольной группе. При этом необходимо отметить, что размеры ЛЖ были в пределах нормы во всех группах наблюдения.

Как и следовало ожидать, систолическая функция сердца была достоверно ниже в группе паци-

Таблица 3

Показатели глобальной продольной деформации левого желудочка

Показатель \ Группа	Синдром Марфана (n = 8)	Контрольная группа (n = 66)	p
Деформация, %	-15,7 ± 0,9	-19,6 ± 3,4	0,002
Скорость деформации, с ⁻¹	-0,94 ± 0,09	-1,22 ± 0,18	0,00001

Таблица 4

Оценка регионарной деформации левого желудочка у пациентов с марфаноидной внешностью и в контрольной группе

Показатель \ Группа	Марфаноидная внешность (n = 24)	Контрольная группа (n = 66)	p
Циркумферентная деформация боковой стенки, %	-13,8 ± 6,2	-16,3 ± 4,8	0,047
Циркумферентная деформация передней стенки, %	-16,6 ± 7,0	-19,5 ± 4,3	0,02

ентов с СМ. У пациентов из контрольной группы и группы МВ статистически значимых различий величины ФВ получено не было. При оценке глобальной деформации было выявлено достоверное снижение глобальной сократимости в группе с СМ (табл. 3).

Учитывая то обстоятельство, что достоверных различий глобальной сократимости и деформации у пациентов с МВ и контрольной группы выявлено не было, была проведена оценка регионарной сократимости в этих двух группах с использованием метода strain-rate imaging. Результаты сравнения регионарной сократимости представлены в табл. 4. Как видно из представленной таблицы, получено достоверное различие параметров циркумферентной деформации передней и боковой стенок ЛЖ и ее статистически значимое снижение в группе лиц с марфаноидной внешностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от некоторых других исследований [5], пациенты, вошедшие в данное исследование, имели сохранную систолическую функцию ЛЖ, о чем свидетельствуют нормальные показатели ФВ ЛЖ. Кроме того, размеры камер сердца не были увеличены во всех трех группах. При этом обращает на себя внимание, что, несмотря на сохранную глобальную сократительную способность миокарда, определяется увеличение размеров ЛЖ как у пациентов с СМ, так и у пациентов с МВ в сравнении с контрольной группой.

Снижение глобальной сократительной способности у пациентов с СМ ожидаемо и уже было описано ранее в ряде исследований [5, 12]. Однако,

несмотря на то что показатели глобальной систолической функции у пациентов с МВ и здоровых добровольцев не отличались, при оценке регионарной деформации миокарда становится очевидным, что у пациентов с МВ отмечается снижение регионарной деформации миокарда боковой и передней стенок ЛЖ. В настоящее время появляются данные, свидетельствующие о том, что поражение сердца при СМ и сходных по своим фенотипическим проявлениям синдромах (синдромы Loeys-Dietz, Shprintzen-Goldberg и ряд других), а также при ряде других заболеваний соединительной ткани имеет похожий характер, обусловленный дисрегуляцией TGF-β [7]. Механизм поражения сердца при данных заболеваниях обусловлен, с одной стороны, гемодинамической нагрузкой на структурно неполноценную соединительную ткань, что, в свою очередь, вызывает повышенную активацию механосенсоров, таких как рецепторы к ангиотензину I. С другой стороны, происходит реактивное ремоделирование стенок левого желудочка в ответ на повышенную активацию сигнального пути TGF-β. Вероятно, часть этих процессов происходит и у пациентов с МВ, что проявляется в нарушении регионарной сократимости у лиц молодого возраста с МВ.

ВЫВОДЫ

Выявлены нарушения регионарной сократимости у лиц молодого возраста не только с развернутыми признаками синдрома Марфана, но и с одним из наиболее распространенных диспластических фенотипов, каким является МВ. Таким образом, нарушения регионарной сократимости могут быть первым признаком развития

кардиомиопатии у лиц с синдромом Марфана и при таком диспластическом фенотипе, как марфаноидная внешность, что, по всей видимости, связано с наследственными нарушениями структуры и функции соединительной ткани при различных марфаноподобных состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давтян К.У. Диспластические синдромы и фенотипы как возможный предиктор развития фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2009. [Davtyan KU. Dysplastic syndromes and phenotypes as a possible predictor of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease. [dissertation]. 2009. (In Russ.)]
2. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Березовская Г.А. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение // Российский кардиологический журнал. — 2013. — Т. 99. — № 1, приложение 1. [Zemtsovskiy EV, Malev EG, Berezovskaya GA. Heritable disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2013;99(1), application 1. (In Russ.)]
3. Козлов П.С., Малев Э.Г., Прокудина М.Н., и др. Деформация и скорость деформации — новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16. — № 2. — С. 215–217. [Kozlov PS, Malev EG, Prokudina MN, et al. Strain and strain rate — novel technique for quantification of regional myocardial function. *Arterial hypertension*. 2010;16(2):215–217. (In Russ.)]
4. Прийма Н.Ф., Попов В.В., Комолкин И.А., Афанасьев А.П. Аневризма аорты у пациента с синдромом Марфана // Педиатр. — 2013. — Т. 4. — № 1. — С. 100–108. [Priyma NF, Popov VV, Komolkin IA, Afanas'ev AP. Aortic aneurysm in a Marfan's syndrome Patient. *Pediatr*. 2013;4(1):100–108. (In Russ.)]
5. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1085–1091. doi: 10.1093/eurjhf/hfq127.
6. Carta L, Pereira L, Arteaga-Solis E, et al. Fibrillins 1 and 2 perform partially overlapping functions during aortic development. *J Biol Chem*. 2006;281:8016–8023. doi: 10.1074/jbc.M511599200.
7. Cook JR, Carta L, Galatioto J, Ramirez F. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome and related diseases; multiple genes causing similar phenotypes. *Clin Genet*. 2015;87:11–20. doi: 10.1111/cge.12436.
8. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006;312:117–121. doi: 10.1126/science.1124287.
9. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005;37:275–281. doi: 10.1038/ng1511.
10. Loeys BL, Dietz HD, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476–485. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
11. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med*. 2000;51:481–510. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.481.
12. Hetzer R, et al. Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(2):561–568: doi: 10.1093/ejcts/ezv073.

◆ Информация об авторах

Екатерина Борисовна Лунева — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. НИЛ Соединительнотканых дисплазий. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: e.luneva@hotmail.com.

Эдуард Геннадьевич Малев — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник. НИЛ Соединительнотканых дисплазий. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: edwardmalev@hotmail.com.

Александра Львовна Коршунова — ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pti4ka-ale@mail.ru.

◆ Information about the authors

Ekaterina B. Luneva — MD, PhD, Senior researcher, Department of Connective Tissue Disorders. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg. E-mail: e.luneva@hotmail.com.

Eduard G. Malev — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Department of Connective Tissue Disorders. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg. E-mail: edwardmalev@hotmail.com.

Alexandra L. Korshunova — Assistant Professor, Department of Propaeudics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: pti4ka-ale@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Светлана Вениаминовна Реева — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2757344@mail.ru.

Евгений Владимирович Тимофеев — канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2757344@mail.ru.

Эдуард Вениаминович Земцовский — д-р мед. наук, профессор. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.

◆ Information about the authors

Svetlana V. Reeve — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: 2757344@mail.ru.

Evgeniy V. Timofeev — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine with a Course of Therapeutic Care for Patients. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: 2757344@mail.ru.

Eduard V. Zemtsovsky — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Federal Almazov North-West Medical Research Center, Saint Petersburg. E-mail: zemtsovsky@mail.ru.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ У ДЕТЕЙ

© А.В. Минин¹, А.Б. Пальчик¹, С.Д. Плотникова²

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

² СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 18.10.2016

Принята к печати: 02.12.2016

Инсульты у детей являются причиной стойких неврологических нарушений, влияющих на качество жизни детей. Выявление факторов, влияющих на развитие ишемических инсультов (ИИ), способствует улучшению методов профилактики церебральных инфарктов у детей. В исследование включены 47 детей с диагнозом ишемический инсульт, подтвержденным данными МРТ и КТ. Все дети имели очаговую неврологическую симптоматику, которая оценивалась в динамике по шкалам pedNIHSS (pediatric National Institutes of Health Stroke Scale), PSOM (Pediatric Stroke Outcome Measure), 5-балльной британской шкале. В течении ИИ у детей отмечалась общая мозговая симптоматика, предшествующая развитию очаговых неврологических нарушений в 67 % случаев. Факт травмы головы был документирован у 55 % детей. Судороги в остром периоде ИИ возникали в 23,4 % случаев. Так как большая часть детей перенесла лакунарные инфаркты в бассейне средней мозговой артерии, в клинической картине преобладали двигательные нарушения. По данным нейровизуализации помимо постишемических изменений оценивались дополнительные структурные особенности головного мозга. У трети детей с ИИ (33,4 %) были обнаружены кальцинаты в белом веществе головного мозга. В подавляющем большинстве кальцинаты в белом веществе головного мозга были выявлены при ишемических инсультах в бассейне лентикулостриарных артерий. Методом частичных наименьших квадратов (PLS1) получена структура латентных факторов, влияющих на выраженность неврологического дефицита у детей с ИИ. Полученные данные свидетельствуют о большом значении угнетения сознания, головокружении, дисфагии как неблагоприятных факторов, влияющих на исход ИИ у детей.

Ключевые слова: инсульты у детей; ишемический инсульт; факторы инсультов у детей; PSOM.

FACTORS AFFECT ON DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN

© A.V. Minin¹, A.B. Pal'chik¹, S.D. Plotnikova²

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

² St Petersburg Medical Information Analytic Center, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2016;7(4):102-108

Received: 18.10.2016

Accepted: 02.12.2016

Child strokes cause persistent neurologic impairment affecting on quality of life. Prophylaxis cerebral infarction in children promoted by Identification of factors influencing on development of ischemic stroke. 47 children with arterial ischemic stroke confirmed by MRI or CT was enrolled in cohort study. All children has focal neurological symptomatic which was assessed by pedNIHSS, PSOM, British muscular strength scale. General cerebral symptoms precede focal neurologic impairments in 67% cases. Fact of head trauma was documented in 55% observed children. Seizures occurs in 24% cases in acute period ischemic stroke. As major part of children had lacunar infarction in middle cerebral artery origin, so motor dysfunctions was admitted in clinical curse of general cases. By neuroimaging data we defined lacunar infarctions mainly in basal ganglia, thalamus and internal capsule. In the rest 5 cases – in cortex, white matter, frontal, parietal and occipital lobes, cerebellum and brain stem. In 10 children during observation over time the secondary haemorrhage at ischaemic site was detected. Besides post-ischemic alterations additional structural features was assessed in neuroimaging study. Calcification in white mater of brain was reviled in one third children with ischemic stroke (33,4%). Overwhelming majority calcifications in white mater of brain was diagnosed in lenticular-striatal arteries infarctions. Latent factors structure influenced on severity neurologic outcomes was received by partial least square method (PLS). Acquired data emphasize importance of mind depression, vertigo, dysphagia as poor outcome predictors.

Keywords: child stroke; Ischemic stroke; child stroke factors; PSOM.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы ишемических инсультов (ИИ) в детском возрасте во многом связана с тяжестью неврологических нарушений, которые приводят к медико-социальной дезадаптации детей [13, 14]. Динамика восстановления у детей с церебральными инфарктами может быть нивелирована сохранением факторов, влияющих на гемостаз и состояние сосудистой стенки. Значительный удельный вес идиопатических инсультов в структуре инфарктов мозга у детей [4, 6] вызывает необходимость поиска факторов риска развития ИИ.

Цель исследования состояла в определении факторов, влияющих на развитие и течение ИИ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях нейрохирургического отделения ДГКБ № 5 имени Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга было обследовано 47 детей с артериальными ишемическими инсультами (АИИ), среди которых было 26 мальчиков и 21 девочка в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Большая часть детей имела возраст до 7 лет (39 из 47–82 %), меньше всего детей в возрастной группе от 7 до 12 лет (2 ребенка).

Распределение детей по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Критерием постановки диагноза являлось наличие в клинической картине остро развившейся очаговой неврологической симптоматики, сохранявшейся в течение более 24 часов, а также наличие изменений, соответствующих АИИ [7, 4] по данным нейровизуализации (КТ, МРТ).

Все обследованные дети прошли рутинный соматоневрологический осмотр в динамике, был изучен анамнез жизни и болезни с детализацией оценки факторов беременности, родов и неонатального периода.

Для количественной оценки выраженности неврологического дефицита в остром периоде использовали педиатрическую модификацию шкалы инсульта Национального института здравоохранения США — pedNIHSS (pediatric National Institutes of Health Stroke Scale) [5]. Данная шкала применяется у детей в возрасте старше 2 лет, вследствие чего была применена у 22 детей из 47. Мышечная сила оценивалась при помощи пятибалльной британской системы [9], оценка в 5 баллов означает отсутствие

парезов, 0 баллов — плегия. Динамическую оценку сохраняющейся неврологической симптоматики в восстановительном периоде проводили при помощи Педиатрической шкалы исхода инсульта PSOM (Pediatric Stroke Outcome Measure) [8]. Глубину угнетения сознания оценивали по шкале Глазго [10].

Характер и объем инсульта изучали методами визуализации. Компьютерная томография была проведена у 40 детей на аппарате Siemens Somatom Emotion. Магнитно-резонансная томография головного мозга изучена у 25 детей на аппарате Toshiba excelart vantage 1,5T, у 12 детей — на аппарате Hitachi Aperto 0,4T в режиме T 1, T 2, DWI. 28 детям проведена фазовоконтрастная МР-ангиография, 4 детям — МР-ангиография в режиме 3D TOF. Параметры мозгового кровотока, а также тонуса сосудов исследовали посредством транскраниальной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) на аппарате Nicolet Companion Pioneer EME с оценкой максимальной систолической амплитуды (Smax), максимального диастолического пика (Dmax), индекса спектрального расширения (SB), индекса пульсации (PI), индекса циркуляторного сопротивления (индекс Пурселло, IR).

В остром периоде заболевания для оценки гемостаза у всех больных проведена скрининг-коагулограмма на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro Instrumentation Laboratory, включающая протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена, этаноловый тест.

Обработку материалов проводили пакетом прикладных программ Statistica 10.0 for Windows с использованием непараметрических методов статистики (критерия χ^2 , корреляционного анализа Спирмана и Манна–Уитни). Наряду с этим при помощи метода частичных наименьших квадратов (PLS1) получена структура латентных факторов [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе клинической картины у 3 детей (7,5 %) из группы исследования (47 человек) в анамнезе отмечались приступы преходящего нарушения мозгового кровообращения.

Таблица 1

Распределение обследованных детей по возрасту и полу

Пол	От 6 мес. до 1 года	От 1 года до 3 лет	От 3 до 7 лет	От 7 до 12 лет	От 12 до 18 лет
Мужской	7	10	6	1	2
Женский	5	6	5	1	4

Таблица 2

Общемозговые симптомы в остром периоде артериального ишемического инсульта

Симптом	Количество детей	Проценты
Вялость	28	59,6
Сонливость	19	40,4
Нарушение сознания	9	19
Головная боль	7	15
Тошнота, рвота	7	15
Головокружение	4	8,5

Таблица 3

Очаговые нарушения у детей с артериальными ишемическими инсультами

Вид нарушения	Количество детей	Проценты
Гемипарез	38	95
Парез мимической мускулатуры	29	72,5
Моторная афазия	4	10
Атаксия	3	7,5
Квадрантная гемипанопсия	2	5
Нарушение чувствительности	2	5
Глазодвигательные нарушения	1	2,5
Апраксия	1	2,5

У 26 детей из 47 (55,3 %) документирован факт травмы головы, предшествующий развитию ИИ. Латентный период с момента травмы головы до появления первых симптомов составил от 1 до 24 часов ($5,1 \pm 8,1$ ч). Общемозговая симптоматика во многих случаях (30 детей, 64 %) сопровождалась появлением очаговых нарушений, частота встречающихся симптомов приведена в табл. 2. Наиболее частыми симптомами были вялость и сонливость. У 4 больных нарушение мозгового кровообращения протекало с нарушением сознания. Минимальное значение по шкале комы Глазго составило 9 баллов.

Судорожные приступы в остром периоде отмечались у 11 пациентов из 47 (23,4 %), что потребовало добавления в терапию антиконвульсантов.

Большинство ИИ отмечалось в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА), лишь у 4 детей нарушение мозгового кровообращения было в вертебробазилярной системе, в одном случае — в зоне смежного кровообращения средней мозговой и задней мозговой артерий. В связи с этим в клинической картине у обследованных детей с АИИ преобладали двигательные нарушения в виде гемипареза, пареза мимической мускулатуры, реже отмечались атаксия, зрительные расстройства и нарушение чувствительности (табл. 3).

При поступлении в стационар была проведена оценка состояния по шкале *pedNIHSS* (22 ребенка

старше 2 лет), среднее значение составило $6,6 \pm 5,9$, минимальное — 2, максимальное — 29. Повторную оценку по данной шкале проводили перед выпиской на амбулаторное лечение, среднее значение составило $2,2 \pm 4,0$ с минимальным и максимальным значениями 0 и 20 соответственно.

При помощи шкалы исходов детского инсульта PSOM-SNE произведена оценка в 5 сферах (левый и правый сенсомоторный дефицит, нарушение речевой продукции, нарушение понимания речи, когнитивные или поведенческие нарушения) у 40 детей с АИИ в день выписки и через 1 год после проведенного лечения. Среднее значение баллов по шкале PSOM при выписке на амбулаторное лечение составило $1,4 \pm 0,9$ при минимальном значении 0,5, максимальном — 5,0. Динамическая оценка через 1 год выявила средние показатели $0,7 \pm 0,7$.

По данным нейровизуализации определены очаги ишемического поражения серого и белого вещества различной локализации, но наибольшее количество изменений соответствовало зонам кровоснабжения лентикюстриарных артерий. Проведение КТ, МРТ и УЗИ в динамике в течение острого периода позволило определить геморрагические изменения в зонах ишемии у 14 пациентов (29,8 %). Дополнительно оценивали структурные особенности головного мозга. Важно отметить, что у 16 детей с АИИ выявлены двухсторонние кальцинаты

Таблица 4

Показатели redNIHSS и PSOM у детей с артериальными ишемическими инсультами в зависимости от бассейна нарушения кровообращения, особенности нейровизуализационной картины

Бассейн, тип инсульта, ветви, сегмент	Число детей, %	redNIHSS при поступлении/перед выпиской	PSOM перед выпиской (через 1 год)	Кальцината в белом в-ве, N детей	Вторичная геморрагия	Расширение желудочков головного мозга	Расширение САП	Отек в зоне ишемии с компрессией желудочка
Внутренняя сонная артерия, лакунарный, лентикулостриарные артерии	35 74 %	$4,8 \pm 1,9$ ($1,1 \pm 0,8$) N = 13	$1,2 \pm 0,5$ ($0,5 \pm 0,5$) N = 35	15	11	8	13	2
Внутренняя сонная артерия, лакунарный, передняя ворсинчатая	3 6,3 %	$7 \pm 2,8$ ($3 \pm 1,4$) N = 2	$1,3 \pm 0,5$ ($0,3 \pm 0,5$) N = 3	0	1	2	1	1
Смежная зона СМА/ЗМА, лакунарный, М3, М4/Р3, Р4	1 2,1 %	3,0 (1,0)	0,5 (0)	0	0	0	0	0
Внутренняя сонная артерия, полушарный, М2–М5 сегменты СМА	4 8,5 %	$9,6 \pm 5,7$ ($2,0 \pm 1,0$) N = 3	$2,5 \pm 1,0$ ($1,0 \pm 0,4$) N = 4	1	1	2	1	3
ПМА, нелакунарный, А1–А2	1 2,1 %	3,0 (1,0)	1,5 (0,5)	0	0	0	1	0
ЗМА, нелакунарный, Р3, Р4	1 2,1 %	7,0 (2,0)	2,0 (1,0)	0	0	0	1	0
ОА, нелакунарный, парамедианные, передне-нижняя мозжечковая артерия	2 4,3 %	$16 \pm 18,3$ ($10,5 \pm 13,4$) N = 2	$3,5 \pm 2,1$ ($2,5 \pm 2,1$) N = 2	0	0	1	2	0

Примечание: САП — субарахноидальное пространство; СМА — средняя мозговая артерия; ЗМА — задние мозговые артерии; ПМА — передняя мозговая артерия; N — число детей

в белом веществе головного мозга, преимущественно в области базальных ганглиев (34 %). Сопоставление клинической оценки по шкалам redNIHSS, PSOM и нейровизуализационных признаков приведено в табл. 4.

В подавляющем большинстве (в 15 случаях из 16) кальцината в белом веществе головного мозга были выявлены при ишемических инсультах в бассейне лентикулостриарных артерий. Оценка по шкалам инсульта показала, что клиническая картина при данной локализации сосудистого поражения характеризуется в целом более благоприятным течением в сравнении с другими уровнями сосудистых нарушений.

Результаты статистического анализа полученного материала методами непараметрической статистики представлены в предыдущих исследованиях [1–3].

Методом частичных наименьших квадратов (PLS1) получена структура латентных факторов, влияющих на выраженность неврологического дефицита у детей с ИИ. Факторная структура содержит 4 фактора, которые объясняют 89,1 % дисперсии переменной PSOM при выписке на амбулаторное лечение. Полученная факторная структура была приведена в таблицу значений коэффициентов перекрестной нагрузки, что позволило выделить блоки переменных, объединенные высокой связью с конкретным скрытым фактором (табл. 5).

Первый, наиболее значимый фактор объясняет 78,5 % дисперсии переменной отклика. В этот фактор с высокими отрицательными нагрузками вошли переменные, характеризующие общую мозговую и очаговую симптоматику в остром периоде ИИ (головокружение, нарушение сознания, невозможность кормления через рот, атаксия), и наличие

Таблица 5

Описание структуры факторов, влияющих на течение ишемического инсульта у детей

Исходные переменные	Факторы			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Полушарный инсульт в бассейне внутренней сонной артерии	–0,435			
Головокружение в остром периоде ишемического инсульта	–0,397			
Невозможность кормления через рот в остром периоде ишемического инсульта	–0,376			
Атаксия в остром периоде ишемического инсульта	–0,354			
Возрастная группа 12–18 лет	0,347			
Нарушение сознания в остром периоде ишемического инсульта	–0,320			
Кровоизлияния в склеры у матери в анамнезе		–0,530		
Возрастная группа 3–7 лет		–0,494		
Нарушение чувствительности в остром периоде ишемического инсульта			0,783	
Перенесенные инсульты в анамнезе у родственников по линии отца			0,499	
Возрастная группа 0,5–1 года				–0,581
Нарушение речи в остром периоде ишемического инсульта				–0,575
Возрастная группа 1–3 года				0,449
Процент объясняемой фактором дисперсии	78,5	8,6	2,3	0,9

топического соответствия сосудистого поражения в зоне ВСА. Отрицательные нагрузки переменных указывают на неблагоприятный прогноз при наличии у пациента перечисленной симптоматики. Принадлежность к старшей возрастной группе имеет положительную нагрузку. Можно предположить, что у детей старшего возраста влияние указанных симптомов на прогноз менее выражено.

2-й фактор объясняет 8,6 % дисперсии и включает данные анамнеза (наличие кровоизлияний в склеры у матери) и принадлежность детей с ИИ к возрастной группе от 3 до 7 лет. Обе переменные имеют высокие отрицательные нагрузки на фактор и неблагоприятно влияют на прогноз, (объясняют 2,3 % дисперсии). Нарушение чувствительности в остром периоде ИИ и анамнестические данные о перенесенных инсультах у родственников по линии отца имели наибольшую взаимосвязь с 3-м скрытым фактором, который объясняет 2,3 % дисперсии. Возраст детей до 3 лет и нарушение речи у детей с ИИ имели тесную корреляцию с 4-м латентным фактором, которым можно пренебречь, поскольку он объясняет меньше 1 % дисперсии.

Проведен анализ важности независимых переменных в отношении оценки неврологических нарушений при выписке на амбулаторное лечение по шкале PSOM (табл. 6). Оценка важности переменных в проекции приведена в табл. 7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования драматической, хотя и достаточно редкой для детей формы пора-

жения головного мозга — ишемических инсультов — показали многофакторность в этиологии, механизмах развития, клинической картине и ранних исходах. Ранее нами была установлена значимость не только наличия тромбозов у детей с ИИ и их родителей, но и геморрагических нарушений, имеющих большую частоту клинических проявлений у этих детей. Были выявлены тенденция ПТИ и МНО к изменению в сторону гипокоагуляции и повышение уровня фибриногена при более тяжелых неврологических нарушениях у детей с ИИ [1].

В предыдущих исследованиях установлено, что полиморфизм генов маркеров тромбофилии отмечен у всех обследованных детей с ИИ, с большой частотой выявлены полиморфизмы генов, имеющих невысокую распространенность в европейской популяции: мутации гена протромбина *G20210A*, *MTHFR A1298C*, фибриногена *G-455A*. Данный факт требует дальнейшего молекулярно-генетического исследования генов маркеров тромбофилии, так как у всех обследованных детей присутствовали гетерозиготные и гомозиготные варианты мутантных генов [3].

Настоящее исследование показало, что развитие и течение ИИ у детей формирует сложную организованную иерархию факторов, относящихся к различным категориям (возрастным, анамнестическим, морфологическим, клиническим). Наиболее значимый фактор, объясняющий значительный удельный вес (89,1 %) дисперсии переменной Педиатрической шкалы исхода инсульта (PSOM), включает головокружение, нарушение сознания, невозможность кормления через рот, атаксию и на-

Таблица 6

Иерархия значимости независимых переменных

Независимые переменные	Зависимые переменные
	PSOM-выписка
Константа	4,976
Возрастная группа 0,5–1 год	0,229
Возрастная группа 1–3 года	–0,040
Возрастная группа 12–18 лет	0,376
Возрастная группа 3–7 лет	–0,208
Головокружение в остром периоде ишемического инсульта	–0,806
Кровоизлияния в склеры у матери в анамнезе	–0,570
Перенесенные инсульты в анамнезе у родственников по линии отца	–0,050
Невозможность кормления через рот в остром периоде ишемического инсульта	–1,167
Глазодвигательные нарушения в остром периоде ишемического инсульта	–0,419
Нарушение чувствительности в остром периоде ишемического инсульта	0,033
Полушарный инсульт в бассейне внутренней сонной артерии	–0,536
Нарушение сознания в остром периоде ишемического инсульта	0,138
Нарушение речи в остром периоде ишемического инсульта	–0,416
Атаксия в остром периоде ишемического инсульта	–0,280

Таблица 7

Важность переменных в проекции

Переменные	Скрытые факторы			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Возрастная группа 0,5–1 год	0,182	0,479	0,478	0,479
Возрастная группа 1–3 года	0,508	0,522	0,520	0,523
Возрастная группа 12–18 лет	1,047	0,995	0,982	0,977
Возрастная группа 3–7 лет	0,182	0,578	0,573	0,572
Головокружение в остром периоде ишемического инсульта	1,276	1,217	1,227	1,220
Кровоизлияния в склеры у матери в анамнезе	0,284	0,759	0,766	0,764
Перенесенные инсульты в анамнезе у родственников по линии отца	0,511	0,509	0,539	0,538
Невозможность кормления через рот в остром периоде ишемического инсульта	1,631	1,614	1,604	1,614
Глазодвигательные нарушения в остром периоде ишемического инсульта	1,504	1,429	1,421	1,414
Нарушение чувствительности в остром периоде ишемического инсульта	1,028	0,982	1,012	1,010
Полушарный инсульт в бассейне внутренней сонной артерии	1,471	1,397	1,383	1,376
Нарушение сознания в остром периоде ишемического инсульта	0,872	0,892	0,908	0,911
Нарушение речи в остром периоде ишемического инсульта	0,677	0,656	0,693	0,741
Атаксия в остром периоде ишемического инсульта	1,118	1,061	1,047	1,064

личие топического соответствия сосудистого поражения зоне ВСА.

Полученные результаты и сопоставление их с данными предыдущих исследований позволяют выдвинуть версию, что ишемический инсульт у детей является заболеванием, возникающим вследствие сочетания факторов различной природы и развивающимся по индивидуальной траектории патогенетических механизмов и клинической манифестации.

Угнетение сознания, головокружение, появление дисфагии при ишемическом поражении в бассейне ВСА являются неблагоприятными предикторами исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минин А.В., Пальчик А.Б., Пшеничная К.И. Динамика показателей гемостаза у детей с артериальными ишемическими инсультами // Нейрохирургия и не-

- врология детского возраста. – 2014. – № 4. – С. 21–28. [Minin AV, Palchik AB, Pshenichnaya KI. Dynamics of indicators of a hemostasis in children with arterial ischemic strokes. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2014;(4):21-28. (In Russ.)]
2. Минин А.В., Пальчик А.Б., Пшеничная К.И. Особенности течения артериальных ишемических инсультов у детей // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. – № 4. – С. 18–27. [Minin AV, Palchik AB, Pshenichnaya KI. Features of arterial ischemic stroke in children. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2015;(4):18-27. (In Russ.)]
 3. Минин А.В., Пшеничная К.И., Пальчик А.Б. Генетические аспекты гемостаза у детей с артериальными ишемическими инсультами // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 25–27. [Minin AV, Pshenichnaya KI, Palchik AB. Genetics aspects of hemostasis in children with arterial ischemic strokes. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;(3):25-27. (In Russ.)]
 4. Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Goldenberg NA. The roles of anatomic factors, thrombophilia, and antithrombotic therapies in childhood-onset arterial ischemic stroke. *Thrombosis research*. 2011;127(1):6-12. doi: 10.1016/j.thromres.2010.09.014.
 5. Beslow LA, Kasner SE, Smith SE, et al. Concurrent Validity and Reliability of Retrospective Scoring of the Pediatric NIH Stroke Scale. *Stroke*. 2012;43:341-345. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.633305.
 6. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Johnston SC. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics*. 2007;119(3):495-501. doi: 10.1542/peds.2006-2791.
 7. Gemmete JJ, Davagnanam I, Toma AK, et al. Arterial ischemic stroke in children. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2013;23(4):781-98. doi: 10.1016/j.nic.2013.03.019.
 8. Lo W, Gordon AL, Hajek C. Pediatric stroke outcome measure: predictor of multiple impairments in childhood stroke. *Journal Child Neurology*. 2014;29(11):1524-30. doi: 10.1177/0883073813503186.
 9. Medical Research Council (Great Britain) Aids to the examination of the peripheral nervous system. Memorandum no. 45. Her Majesty's Stationery Office; London. 1976.
 10. Teasdale GM, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet*. 1974;304:81-84. doi: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
 11. Tenenhaus M, et al. PLS path modeling. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2015;48(1):159-205. doi: 10.1016/j.csda.2004.03.005.
 12. Tong E, Hou Q, Fiebach JB, et al. The role of imaging in acute ischemic stroke. *Neurosurg Focus*. 2014;36(1):3. doi: 10.3171/2013.10.FOCUS13396.
 13. Пальчик А.Б. Основные принципы неврологии развития // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 3. – С. 90–97. [Palchik AB. The basic principles of neurology of development. *Pediatr*. 2011;2(3):90-97. (In Russ.)]
 14. Воронцов И.М., Краснова А.В., Медведев В.П., Михайлова О.В. Артериальные гипертензии у детей и подростков (учащихся школ и ПТУ) // Артериальная гипертензия. – 1986. – С. 10. [Vorontsov IM, Krasnova AV, Medvedev VP, Mikhaylova OV. Arterial hypertension at children and teenagers (pupils of schools and technical training college. *Arterial'naya gipertenziya*. 1986;10. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Алексей Владимирович Минин – ассистент, кафедра психоневрологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aleksey_minin@mail.ru.

Александр Бейнусович Пальчик – д-р мед. наук, профессор, кафедра психоневрологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: xander57@mail.ru.

Светлана Дмитриевна Плотникова – инженер, отдел развития информатизации. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр». E-mail: mail@spbmiac.ru.

◆ Information about the authors

Alexey V. Minin – Assistant Professor, Psychoneurology Department. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: aleksey_minin@mail.ru.

Alexander B. Palchik – M.D., PhD, Dr Med Sci, Psychoneurology Department. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: xander57@mail.ru.

Svetlana D. Plotnikova – engineer, Informatization Development Department. St Petersburg Medical Information Analytic Center. E-mail: mail@spbmiac.ru.

МЕДИЦИНСКАЯ НЕГРАМОТНОСТЬ РОДИТЕЛЕЙ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

© И.М. Островский, Е.В. Прохоров, М.Ю. Нарижный

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Поступила в редакцию: 24.10.2016

Принята к печати: 29.11.2016

Цель работы — выяснить влияние медицинской неграмотности родителей на состояние здоровья детей. **Материалы и методы:** способ исследования — анкетный. Анкеты распространяли среди родителей детей всех возрастов — от года до семнадцати лет. Проанализировано 564 анкеты. **Результаты:** выделены позиции, свидетельствующие о медицинской неграмотности родителей. Выделена группа медицинской неграмотности родителей. Определен коэффициент медицинской неграмотности родителей — по количеству значимых позиций. Установлено, что в группе медицинской неграмотности родителей жалоб на состояние здоровья детей достоверно больше, чем в группе без медицинской неграмотности родителей и в общей выборке. Заболеваемость бронхитом, пневмонией, ангиной (хроническим тонзиллитом) и детскими инфекциями в группе с медицинской неграмотностью родителей существенно превышает показатели всей выборки и группы без медицинской неграмотности родителей. Дети из группы с медицинской неграмотностью родителей достоверно чаще предъявляют жалобы и состоят на диспансерном учете. В подгруппе медицинской неграмотности родителей с высоким коэффициентом получены еще более высокие цифры заболеваемости. Выявленные закономерности позволяют прогнозировать возможные нарушения в состоянии здоровья детей с медицинской неграмотностью их родителей в зависимости от коэффициента. Связь между медицинской неграмотностью родителей и возникновением патологии беременности, заболеваемостью ОРВИ и частотой приема антибиотиков отсутствовала.

Ключевые слова: здоровье детей; медицинская неграмотность родителей.

MEDICAL ILLITERACY OF PARENTS AND ITS IMPACT ON CHILDREN'S HEALTH

© I.M. Ostrovskiy, E.V. Prokhorov, M.Y. Narizhnyy

Donetsk National Medical University

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(4):109-112

Received: 24.10.2016

Accepted: 29.11.2016

Purpose — to find out the impact of the medical illiteracy of parents on children's health. **Materials and Methods:** the research method — a questionnaire. Questionnaires distributed among parents of children of all ages — between one year old and seventeen. Analyzed 564 questionnaires. It was indicated the position witnessing about the medical illiteracy of parents. Determined medical illiteracy of parents group and detected medical illiteracy of parents coefficient. **Data.** It was found that in the group of medical illiteracy of parents complaints about the health of children was significantly more than in the group without an medical illiteracy of parents and in the total sample. The incidence of bronchitis, pneumonia, tonsillitis (chronic tonsillitis) and children's infections in the group with the medical illiteracy of parents significantly more than in the whole sample and the group without medical illiteracy of parents. Children from group with medical illiteracy of parents significantly more often complain and consist at a dispensary. In the subgroup of medical illiteracy of parents with a high coefficient obtained even higher morbidity rates. Communication between medical illiteracy of parents and the pathology of pregnancy, the incidence of ARVI and the frequency of antibiotics absent. **Conclusions.** The revealed regularities allow to predict the possible violations in the health status of children with medical illiteracy of parents, depending on the coefficient.

Keywords: child health; medical illiteracy of parents.

Медико-социальный взгляд на распространение болезней и их этиологию в концепции здоровья детского населения имеет комплексный и интеграль-

ный характер. Здесь важнейшую роль играют такие не демографические переменные, как взаимовлияние биологических, генетических и социальных

факторов, приводящих к тому, что распространение болезней происходит с достаточной степенью дифференциации [2].

Акцент при этом ставится на выделение и изучение медико-социальных значимых отношений и типов поведения семьи, способствующих возникновению и распространению заболеваний среди детей. На состояние здоровья детей также оказывают влияние медицинская грамотность и отношение родителей к детям. Однако в литературе и в интернете понятие «медицинская неграмотность» связывают преимущественно с незнанием симптомов болезней или с неаргументированным отказом от назначенного лечения. Термин «медицинское безразличие» применяют к ситуации взаимоотношений родителей и ребенка [1, 2].

Мы не нашли в доступной литературе обсуждения ситуации, как медицинская неосведомленность и/или безразличие родителей влияют на заболеваемость ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Способ исследования — анкетный. Анкетирование ставило цель выявить влияние на здоровье детей различных факторов, поэтому содержало вопросы по перинатальному анамнезу, вскармливанию, аллергическим реакциям, заболеваемости вирусными и бактериальными инфекциями, паразитозами и детскими инфекциями. Родителям предложено было указать жалобы на состояние здоровья, длительность нахождения у компьютера, курение в доме, отношение к прививкам и т. д. Общее количество основных вопросов — 20, вариантов ответов — 94. Общее количество анкет составило 564.

Анкеты распространяли среди родителей детей от года до 17 лет методом серийного отбора пропорционально по классам и группам в медицинском лицее, школе и дошкольных заведениях, а также методом случайной выборки среди жителей города. Небольшое количество анкет собрано на детей, находившихся на стационарном лечении.

При статистической обработке результатов определяли показатель доли, ошибку выборочной доли.

Достоверность разницы сравниваемых показателей определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента, используя онлайн-калькулятор сайта «Медицинская статистика» (<http://medstatistic.ru/calculators/calctestudent.html>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анкеты содержали среди прочих вопросы социально-бытового характера, положительные ответы на которые свидетельствуют о наличии в семье факторов, оказывающих на здоровье ребенка неблагоприятное

воздействие. К таким ответам мы отнесли отсутствие обследования беременной, курение матери в период беременности, курение в доме, искусственное вскармливание с рождения, отсутствие контроля за временем нахождения ребенка у экрана электронной техники, пребывание ребенка у любого экрана более 10 часов в день, отрицательное или скептическое отношение к прививкам.

Подобные ответы мы рассматриваем как проявление «медицинской неграмотности родителей» (МНР). В качестве факторов, косвенно свидетельствующих о МНР, также учтены перенесенные кишечные инфекции, гельминтозы, чесотка и вши.

Далее нами была предпринята попытка выяснить наличие связи между каждым фактором, эмпирически взятым для оценки МНР, и показателями здоровья, в частности заболеваемостью ОРВИ, бронхитом, пневмонией, ангиной, детскими инфекциями, аллергией, наличием жалоб и пребыванием на диспансерном учете.

Важно заметить, что информация о перенесенных заболеваниях и состояниях, а также о социально-бытовых факторах почерпнута из ответов родителей на вопросы анкеты. Несмотря на то что часть родителей, несомненно, «приукрасили» свои ответы, например, скрыв курение в квартире, по ряду позиций были получены убедительные результаты.

Выяснилось, что курение беременной влияет на заболеваемость детей бронхитом и ангиной (обострения хронического тонзиллита) и достоверно — на заболеваемость пневмонией. Дети, не получавшие грудное молоко, достоверно чаще болеют пневмонией, предъявляют жалобы и состоят на диспансерном учете. Дети, перенесшие кишечную инфекцию, в значительном количестве состоят на диспансерном учете, достоверно больше предъявляют жалоб, болеют бронхитом и ангиной. Перенесшие гельминтозы чаще болеют бронхитом и достоверно чаще предъявляют жалобы, болеют ангиной и детскими инфекциями. Дети, в доме у которых курят, в большей степени подвержены бронхиту и пневмонии, достоверно чаще предъявляют жалобы и состоят на диспансерном учете. Дети, проводящие у экрана любой техники более 10 часов в день, а также те, которых родители не контролируют (ответ в анкете о времяпровождении «не знаю»), много больше болеют ангиной, детскими инфекциями и достоверно чаще предъявляют жалобы, состоят на диспансерном учете и болеют бронхитом. Дети, переболевшие педикулезом, чаще состоят на диспансерном учете и чаще болеют пневмониями, достоверно чаще переносят ангину, детские инфекции и предъявляют различные жалобы.

Таблица 1

Влияние медицинской неграмотности родителей на инфекционную заболеваемость детей

Группы сравнения	Бронхит (n/%)	Пневмония (n/%)	Ангина (хронический тонзиллит) (n/%)	Детские инфекции (n/%)
Общая выборка (n = 564)	305/ 54,2 ± 2,10	104/ 18,4 ± 1,63	230/ 40,8 ± 2,07	354/ 62,8 ± 2,04
Группа без МНР (n = 199)	90/ 45,2 ± 3,53	22/ 11,1 ± 2,22	62/ 31,2 ± 3,22	111/ 55,8 ± 3,52
Вся группа МНР (n = 365)	215/ 58,9 ± 2,58**	82/ 22,5 ± 2,18**	168/ 46,0 ± 2,61**	243/ 66,6 ± 2,47**
Подгруппа «2–5» (n = 170)	102/ 60,0 ± 3,76**	39/ 22,9 ± 3,22**	92/ 54,1 ± 3,82*, **	124/ 72,9 ± 3,41*, **
Подгруппа «3–5» (n = 64)	44/ 68,8 ± 5,79*, **	16/ 25,0 ± 5,41**	34/ 53,1 ± 6,24**	53/ 82,8 ± 4,72*, **

Примечание: МНР — медицинская неграмотность родителей; * значимое различие ($p < 0,02$) по сравнению со всей выборкой; ** значимое различие ($p < 0,02$) по сравнению с группой без МНР

Таблица 2

Влияние медицинской неграмотности родителей на неинфекционные показатели здоровья детей

Группы сравнения	Аллергия после года (n/%)	Все жалобы (n/%)	Диспансерная группа (n/%)
Общая выборка (n = 564)	217/ 38,5 ± 2,05	318/ 56,4 ± 2,09	111/ 19,7 ± 1,67
Группа без МНР (n = 199)	67/ 33,6 ± 3,35	85/ 42,7 ± 3,51	20/ 10,1 ± 2,13
Вся группа МНР (n = 365)	150/ 41,1 ± 2,58	233/ 63,8 ± 2,51*, **	91/ 24,9 ± 2,26**
Подгруппа «2–5» (n = 170)	76/ 44,7 ± 3,81**	125/ 73,5 ± 3,38*, **	55/ 32,4 ± 3,59*, **

Примечание: МНР — медицинская неграмотность родителей; * значимое различие ($p < 0,02$) по сравнению со всей выборкой; ** значимое различие ($p < 0,02$) по сравнению с группой без МНР

Отрицательное отношение к прививкам и отказ от обследований беременной, привлекательные на первый взгляд как показатели МНР, не продемонстрировали связи ни с одним из указанных параметров.

Также предпринята попытка оценить состояние здоровья детей при наличии в семье нескольких факторов, свидетельствующих о МНР. Для этого анкеты разделили на группы в соответствии с количеством положительных ответов на вышеназванные вопросы. В группе без МНР оказалось 199 анкет. В 195 случаях в анкете был один положительный ответ на значимые вопросы (группа 1), два положительных ответа обнаружено в 106 анкетах (группа 2). Соответственно, в группы 3, 4 и 5 вошло 48, 13 и 2 анкеты. Таким образом, вся группа МНР составила 365 семей, или 64,7 % от числа опрошенных.

Показатели состояния здоровья изучали, а затем сравнивали между собой во всей выборке, в группе без МНР, в группе МНР, а также в зависимости

от степени МНР — суммарно в подгруппах «2 + 3 + 4 + 5» и «3 + 4 + 5». Подгруппы «4 + 5» и «5» не анализировали ввиду малого количества респондентов. Данные сравнения продемонстрировали, что дети из группы МНР имеют достоверно худшее состояние здоровья как по сравнению с детьми из группы без МНР, так и со всей выборкой (табл. 1 и 2).

Как демонстрируют данные табл. 1, все показатели группы МНР достоверно отличаются от изучаемых в группе без МНР. В то же время показатели в подгруппах «2–5» и «3–5» отличаются еще и от таковых всей выборки.

По данным табл. 2 связь между МНР установлена со всеми анализируемыми показателями, за исключением аллергических реакций, связь с которыми выявлена только в подгруппе «2–5».

Сравнение рассматриваемых показателей в различных подгруппах МНР показало, что с увеличением количества отрицательных факторов в семьях, рассматриваемых нами как МНР, различия стано-

вятся убедительными (увеличиваются значения *t*-критерия Стьюдента и, соответственно, увеличивается достоверность различий).

Не установлена связь между МНР и возникновением патологии беременности, заболеваемостью ОРВИ и частотой приема антибиотиков.

Несомненно, что использованные в данной анкете вопросы не дают полную характеристику МНР, а целенаправленное изучение влияния МНР на здоровье детей установит еще много других значимых проявлений медицинской неосведомленности.

Внесение признаков медицинской неграмотности родителей в этапные эпикризы формы 112/у может облегчить участковым педиатрам выбор направления просветительской работы с родителями.

Описанные закономерности позволяют прогнозировать возможные нарушения в состоянии здоровья детей в зависимости от степени МНР.

Выявленная зависимость между социально-бытовыми факторами, присущими некоторым семьям, и состоянием здоровья детей из этих семей, на наш взгляд, может стать предметом более детального и целенаправленного изучения с целью устранения неблагоприятного влияния на детей таких факторов.

ВЫВОДЫ

1. Медицинская неграмотность родителей выявляется в двух семьях из трех. Дети из этих семей

достоверно чаще предъявляют жалобы на здоровье, состоят на диспансерном учете, чаще болеют детскими инфекциями, а также вирусными и бактериальными инфекциями.

2. Понятие «медицинская неграмотность родителей» требует целенаправленного исследования для уточнения и расширения перечня значимых для здоровья детей социально-бытовых факторов и ознакомления с этими результатами врачей, в первую очередь первичного звена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолова Е.С., Кузмичев Ю.Г., Котова Н.В. Оценка медико-социальных факторов, формирующих здоровье школьников г. Нижнего Новгорода: Сборник материалов XVII Съезда педиатров России. – М., 2013. – 78 с. [Bogomolova ES, Kuzmichev JuG, Kotova NV. Evaluation of medical and social factors that shape the health of schoolchildren of Nizhny Novgorod. (Conference proceedings) Sbornik materialov XVII s'ezda pediatrov Rossii. Moscow; 2013. 78 p. (In Russ.)]
2. Во что обходится медицинская неграмотность. Медицинский портал «Здоровье Украины». Доступно по: <http://www.health-ua.org/news/8804.html>. Ссылка активна на 3.09.10. [The Cost of medical illiteracy. Medicinskij portal "Zdorov'e Ukrainy". Available at: <http://www.health-ua.org/news/8804.html>. Accessed 3.09.10). (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Игорь Максимович Островский — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. E-mail: imo54@mail.ru.

Евгений Викторович Прохоров — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. E-mail: evg-pro-17@yandex.ua.

Максим Юрьевич Наризный — студент. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. E-mail: daidaro2009@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Igor M. Ostrovskiy — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics. M. Gorky Donetsk National Medical University. E-mail: imo54@mail.ru.

Evgeniy V. Prokhorov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics. M. Gorky Donetsk National Medical University. E-mail: evg-pro-17@yandex.ua.

Maksim Ju. Narizhnyy — Student. M. Gorky Donetsk National Medical University. E-mail: daidaro2009@yandex.ru.

РОЛЬ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ НЕФРОЛИТОТРИПСИИ

© С.В. Попов¹, И.Н. Орлов¹, В.М. Обидняк¹, С.М. Малевич¹, М.В. Борычев¹, С.М. Басок¹, Н.К. Гаджиев², Н.С. Тагиров³, А.В. Писарев⁴, В.А. Малхасян⁵, Д.А. Мазуренко⁶

¹ СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург;

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России;

³ СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург;

⁴ ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁵ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

⁶ Европейский медицинский центр ЕМС, Москва

Поступила в редакцию: 14.10.2016

Принята к печати: 05.12.2016

Цель работы — оценить уровень послеоперационной боли у пациентов после перкутанной нефролитотрипсии, которым выполнена паравертебральная блокада с использованием раствора местного анестетика, сравнить этот метод обезболивания с контрольной группой, в которой локального обезболивания не предусматривается. В исследование было включено 63 человека с конкрементами почек, подтвержденными результатами компьютерной томографии, которым планировалось сделать перкутанную нефролитотрипсию (ПНЛТ). В ходе наблюдения 6 человек было исключено в соответствии с критериями исключения. Оставшиеся 57 человек были рандомизированы в две группы: группе А ($n = 28$) в конце операции выполнялась паранефростомическая инфильтрация 0,5 % раствором ропивакаина; в группе В ($n = 29$) — контрольной группе — местное обезболивание не выполнялось. В послеоперационном периоде проводилась оценка болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШБ) через 1 час, 6 часов и 24 часа после операции. Системное обезболивание проводилось нестероидными противовоспалительными препаратами (внутримышечная инъекция 100 мг кетопрофена) по требованию пациента (Patient-Controlled Analgesia). В группе пациентов, которым проводилось местное обезболивание, суммарный балл, оцененный по ВАШБ через 1 и 6 часов после операции, был статистически значимо ниже, нежели в контрольной группе. Среднее количество кетопрофена, необходимого для послеоперационной анальгезии в группе пациентов с паранефростомической инфильтрацией, было существенно меньше по сравнению с группой контроля. Использование паранефростомической инфильтрации раствором местного анестетика после ПНЛТ статистически значимо снижает уровень послеоперационной боли и имеет тенденцию к снижению использования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для устранения болевого синдрома, что, в свою очередь, может снизить риск развития осложнений, связанных с приемом НПВС.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; перкутанная нефролитотрипсия; послеоперационное обезболивание.

THE ROLE OF LOCAL ANESTHESIA TO REDUCE PAIN AFTER PCNL

© S.V. Popov¹, I.N. Orlov¹, V.M. Obidnyak¹, S.M. Malevich¹, M.V. Borychev¹, S.M. Basok¹, N.K. Gadzhiev², N.S. Tagirov³, A.V. Pisarev⁴, V.A. Malkhasyan⁵, D.A. Mazurenko⁶

¹ St Petersburg St Luka Clinical Hospital, St Petersburg, Russia;

² Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St Petersburg, Russia

³ St Petersburg St Elisabeth City Hospital, St Petersburg, Russia;

⁴ St Petersburg Multiprofile Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

⁵ Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov, Russia;

⁶ Urologic clinic EMC, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2016;7(4):113-118

Received: 14.10.2016

Accepted: 05.12.2016

The goal of the study was to assess the level of postoperative pain in patients undergoing PCNL after paratubal infiltration with local anesthetic to compare this method of anesthesia with a control group where local anesthesia was not provided. 63 patients were included with kidney stones, confirmed by computer tomography (CT), who were planned to undergo percutaneous nephrolithotomy (PCNL). During the observation 6 patients have been excluded in accordance with the exclusion criteria. The remaining 57 patients were randomized into 2 groups: group A ($n = 28$) at the end of the operation received paratubal infiltration of 0.5% sol. ropivacaine; group B ($n = 29$) (controls) — local anesthesia was not used. Postoperative pain was assessed by means of VAS-score 1 hour, 6 hours and 24 hours after surgery. Systemic analgesia was performed with NSAIDs (intramuscular injection of 100 mg ketoprofen) when requested by the patient (Patient-Controlled Analgesia). In patients with local anesthesia, the total VAS score evaluated after 1 and 6 hours after the operation was significantly lower than in the control group. The average amount of ketoprofen required for postoperative analgesia in the group of patients with paratubal infiltration was significantly lower than in the control group. Paratubal infiltration of local anesthetic after PCNL significantly reduced postoperative pain and tended to reduce the amount of NSAIDs to eliminate pain, which in turn may reduce the risk of complications associated with NSAID.

Keywords: urolithiasis; PCNL; postoperative analgesia.

ВВЕДЕНИЕ

С момента, когда Fernstrom и Johanson впервые в 1976 г. использовали чрескожный доступ для удаления камней почек [9], перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ) стала в какой-то степени легким и безопасным методом лечения крупных конкрементов верхних мочевых путей, отодвинув открытую хирургию на второй план. Инновационные открытия и совершенствование техники ПНЛТ сделали этот метод широко распространенным и доступным [5, 11].

Несмотря на высокую эффективность ПНЛТ, необходимость дренирования почки нефростомой и связанный с этим болевой синдром — обратная сторона медали чрескожной хирургии камней почек [10]. Существует немало работ, посвященных использованию различных техник местной анестезии и периферических нервных блокад для снижения послеоперационной боли. Применение местной анестезии в области чрескожного доступа может снизить уровень болевого синдрома и, соответственно, способствовать ранней мобилизации пациента [14, 8], что, собственно, и стало целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное рандомизированное исследование для оценки влияния местной анестезии на уровень болевого синдрома после ПНЛТ (рис. 1). После проведения этического-правовой экспертизы в исследование было включено 63 пациента с конкрементами почек, подтвержденными результатами компьютерной томографии (КТ), которым планировалось выполнить ПНЛТ. Шесть пациентов из исследования были исключены в соответствии со следующими критериями: множественные доступы при перкутанной нефролитотрипсии, аллергия на местные анестетики, инфекция в области

введения анестетика, патологические изменения, деформирующие позвоночник, в том числе обострение заболеваний позвоночника; гипокоагуляция, невозможность наладить адекватную коммуникацию с пациентом. Оставшиеся 57 человек были рандомизированы в две группы:

- группа А ($n = 28$) — пациенты, которым выполнена паранефростомическая инфильтрация (ПНИ) с использованием 20 мл 0,5 % раствора ропивакаина после перкутанной нефролитотрипсии;
- группа В ($n = 29$) — группа контроля, после перкутанной нефролитотрипсии локальная анестезия не проводилась.

Рандомизация осуществлялась с использованием программы — генератора случайных чисел, для сокрытия использовался метод закрытых конвер-



Рис. 1. Дизайн исследования: ПНЛТ — перкутанная нефролитотрипсия; ПНИ — паранефростомическая инфильтрация; ОИМ — острый инфаркт миокарда

Таблица 1

Предоперационные показатели

Показатель	Паранефростомическая инфильтрация (n = 28)	Контроль (n = 29)	p-value
Мужчины	15	13	< 0,34
Женщины	13	16	< 0,46
Возраст, лет	52,4	55,6	< 0,98
Вес, кг	84,2	81,4	< 0,57
Рост, см	169,8	172,1	< 0,69
Размер камня, мм	23,1	21,2	< 0,48
Время операции, мин	63,8	77,9	< 0,66

тов. «Ослепление» было односторонним — пациент не владел информацией, к какой группе пациентов он будет отнесен.

Премедикация и анестезиологическое пособие были стандартными в обеих группах. Под общей анестезией всем пациентам устанавливался мочеточниковый катетер Ch 5. После этого с использованием литотриптора Swiss LithoClast® Master выполнялась перкутанная нефролитотрипсия в позиции пациента на животе. Всем пациентам ПНЛТ была произведена через один чрескожный доступ. Местное обезболивание выполнялось в конце операции. Техника паранефростомической инфильтрации проводилась по классической методике: под УЗ-контролем 20 мл 0,5 % раствора ропивакаина вводилось вдоль нефростомического хода от капсулы почки до кожи. При этом местное обезболивание в контрольной группе не предусматривалось.

В послеоперационном периоде болевой синдром оценивался через 1 час, 6 часов, 24 часа после операции по визуально-аналоговой шкале боли

(ВАШБ). Системное обезболивание проводилось нестероидными противовоспалительными препаратами (внутримышечная инъекция 100 мг кетопрофена) по требованию пациента (Patient-Controlled Analgesia).

Статистический анализ

Рандомизация пациентов проводилась с использованием программы-генератора случайных чисел (STATISTICA 13). Статистическая достоверность полученных результатов тестировалась по значению p (p -value). При этом значения $p < 0,05$ расценивались как статистически достоверные. Расчеты p -value проводились с использованием медицинского софта MedCalc (версия 16.8.4).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические, интра- и периоперационные показатели представлены в табл. 1. Обе группы были гомогенными по своей структуре. В послеоперационном периоде выполнена оценка болевого синдрома по ВАШБ. Результаты представлены на рис. 2 и в табл. 2.

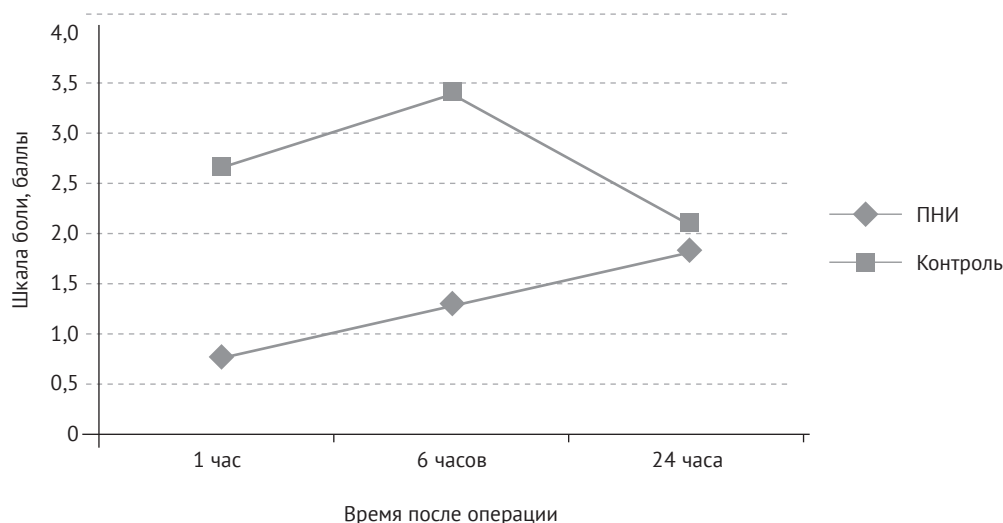


Рис. 2. Показатели шкалы боли в обеих группах после перкутанной нефролитотрипсии

Таблица 2

Показатели шкалы боли в обеих группах после перкутанной нефролитотрипсии

Показатель	Визуально-аналоговая шкала боли, средний балл		<i>p</i> -value
	Паранефростомическая инфильтрация	Контроль	
1 час	0,8	2,7	< 0,01
6 часов	1,3	3,4	< 0,01
24 часа	1,9	2,1	> 0,05

Таблица 3

Количество НПВС, необходимое для обезболивания всех пациентов после ПНЛТ

Количество кетопрофена, г		<i>p</i> -value
Паранефростомическая инфильтрация	Контроль	
1,3	3,1	< 0,02

Таблица 4

Длительность нефростомии и госпитализации в обеих группах

Показатель	Паранефростомическая инфильтрация	Контроль	<i>p</i> -value
Длительность нефростомии, дни	2,2	2,4	< 0,34
Длительность госпитализации, дни	4,3	4,4	< 0,56

В группе пациентов, которым проводилась паранефростомическая инфильтрация (ПНИ), среднее количество баллов, оцененное через 1 час и 6 часов после операции, было существенно меньше, чем в группе контроля, при этом полученные данные были статистически значимы (0,8 и 1,3 в группе ПНИ; 2,7 и 3,4 в группе контроля; $p < 0,01$). Через 24 часа после операции средний балл, оцененный по ВАШБ, был практически одинаковым в обеих группах (1,9 ПНИ vs 2,1 контроль; $p > 0,05$).

Общее количество кетопрофена, необходимого для послеоперационной анальгезии всех пациентов, в группе с ПНИ составило 1,3 г, тогда как в группе, в которой местное обезболивание не предусматривалось, — 3,1 г ($p < 0,05$) (табл. 3).

Статистически значимой разницы в отношении длительности нефростомии и длительности госпитализации в обеих группах пациентов получено не было. Результаты представлены в табл. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние несколько десятилетий произошли значительные изменения в отношении методов лечения мочекаменной болезни — от открытой хирургии до минимально инвазивных эндоскопических методов лечения. В настоящее время в арсенале урологов имеется дистанционная литотрипсия, ретроградная уретеро- и нефроскопия, перкутан-

ные методы удаления конкрементов [1]. Согласно клиническим рекомендациям камни почек более 2 см обычно подлежат удалению с использованием перкутанной нефролитотрипсии [13]. Технологический прогресс, а также совершенствование метода перкутанного доступа в полостную систему почки делает ПНЛТ относительно безопасной процедурой. ПНЛТ на сегодняшний день является «золотым стандартом» лечения крупных камней почек [2]. Обычно после перкутанной нефролитотрипсии почка дренируется нефростомическим катетером. Однако в ряде случаев возможно завершение операции без дренирования — tubeless ПНЛТ [12]. При кровотечении из паренхимы почки, длительной операции, наличии крупного или инфекционного камня установка нефростомы является обязательным этапом операции. В ряде исследований доказано, что степень послеоперационной боли прямо пропорциональна диаметру установленной нефростомы [4].

Использование мультимодальной анальгезии, то есть комбинации обезболивающих средств, которые влияют на различные процессы формирования болевого синдрома в периферической и центральной нервной системе, является неотъемлемой частью послеоперационного обезболивания [9]. Мультимодальный подход включает в себя использование системных анальгетиков (НПВС, опиоиды), местной инфильтрационной анестезии, периферических

нервных блокад. Так, при выполнении межреберной блокады после ПНЛТ, по данным Honey, необходимость использования наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде была значительно ниже [7]. К. Ak et al. использовали паравerteбральную блокаду для снижения уровня послеоперационной боли и уменьшения числа случаев назначения наркотических анальгетиков [3].

Целью нашего исследования было оценить влияние паранефростомической инфильтрации на степень болевого синдрома после операции. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась стандартная перкутанная нефролитотрипсия, которая заканчивалась установкой нефростомы 16/18 Ch. Было получено статистически значимое различие в уровне послеоперационной боли у пациентов в группе с обезболиванием и в группе, в которой обезбоживание не предусматривалось. В группе с ПНИ уровень послеоперационной боли по ВАШБ через 1 час и 6 часов был значительно ниже, чем в группе контроля. Интересно, что через 24 часа в обеих группах уровень послеоперационной боли был практически одинаковым, что, вероятнее всего, связано с длительностью действия местного анестетика. Для 5 % раствора ропивакаина он составляет 5–12 часов [6]. Среднее количество кетопрофена, необходимого для послеоперационной анальгезии в группе с паранефростомической инфильтрацией, было существенно меньше по сравнению с группой контроля, что может влиять на риск развития гастроинтестинальных, почечных и сосудистых осложнений, связанных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Значительного преимущества при использовании местной анестезии в отношении длительности госпитализации и длительности нефростомии получено не было. В нашем исследовании случаев развития аллергической реакции в ответ на инфильтрацию ткани раствором местного анестетика зарегистрировано не было.

Безусловно, исход ПНЛТ зависит от опыта хирурга. В нашей работе все оперативные вмешательства были выполнены урологами, достигшими плато в кривой обучения этого метода.

ВЫВОДЫ

Результаты данного исследования говорят о том, что использование паранефростомической инфильтрации раствором местного анестетика после ПНЛТ статистически значимо снижает уровень послеоперационной боли и позволяет уменьшить использование НПВС для устранения болевого синдрома, что, в свою очередь, может снизить риск развития осложнений, связанных с приемом НПВС. Неза-

висимо от того, какой метод используется в качестве первичной анальгезии при ПНЛТ, применение местной анестезии остается безопасным и весьма эффективным методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Н.А., Семенякин И.В., Гаджиев Н.К., и др. Мочекаменная болезнь // Урология. – 2016. – № 52. – С. 37–69. [Grigorev NA, Semenyakin IV, Gadzhiev NK, et al. Mochekamennaya bolezni. *Urologiya*. 2016;(52):37-69. (In Russ.)]
2. Хасигов А.В., Белоусов И.И., Коган М.И. Сравнительный анализ эффективности и безопасности нефролитотомии при коралловидных камнях // Урология. – 2013. – № 1. – С. 86–88. [Hasigov AV, Belousov II, Kogan MI. Comparative assessment of percutaneous nephrolithotomy effectiveness in case of corral-like stones. *Urologiya*. 2013;(1):86-88. (In Russ.)]
3. Ak K, et al. Thoracic paravertebral block for postoperative pain management in percutaneous nephrolithotomy patients: a randomized controlled clinical trial. Medical principles and practice. *International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2013;22(3):229-33.
4. Desai Mahesh R, et al. A prospective randomized comparison of type of nephrostomy drainage following percutaneous nephrostolithotomy: large bore versus small bore versus tubeless. *The Journal of Urology*. 2004;172(2):565-67. doi: 10.1097/01.ju.0000130752.97414.c8.
5. Fernström I, Johansson B. Percutaneous Pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 1976;10(3):257-59.
6. Gadsen J. Local anesthetics for peripheral nerve block. *The New York School of Regional Anesthesia*. 2013.
7. Honey R, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of intercostal nerve block after percutaneous nephrolithotomy. *Journal of Endourology*. 2013;27(4):415-19. doi: 10.1089/end.2012.0418.
8. Jonnavithula Nirmala, et al. Efficacy of Peritubal Local Anesthetic Infiltration in Alleviating postoperative pain in percutaneous nephrolithotomy. *Journal of Endourology. Endourological Society*. 2009;23(5):857-60. doi: 10.1089/end.2008.0634.
9. Joshi Girish P. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2005;23(1):185-202. doi: 10.1016/j.atc.2004.11.010.
10. Kim Samuel C, William W. Tinmouth, Ramsay L. Kuo. Using and choosing a nephrostomy tube after percutaneous nephrolithotomy for large or complex stone disease: a treatment strategy. *Journal of Endourology. Endourological Society*. 2005;19(3):348-52. doi: 10.1089/end.2005.19.348.

11. Patel Sutchin R, Stephen Y. Nakada. The modern history and evolution of percutaneous nephrolithotomy. *Journal of Endourology. Endourological Society.* 2015;29(2):153-57. doi: 10.1089/end.2014.0287.
12. Shen Pengfei, Yong Liu, Jia Wang. Nephrostomy tube-free versus nephrostomy tube for renal drainage after percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Urologia Internationalis.* 2012;88(3):298-306. doi: 10.1159/000332151.
13. Türk Christian, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *European Urology.* 2016;69(3):475-82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041.
14. Ugras Murat Yahya, Huseyin Ilksen Toprak, Hakan Gunen, et al. Instillation of skin, nephrostomy tract, and renal puncture site with ropivacaine decreases pain and improves ventilatory function after percutaneous nephrolithotomy. *Journal of Endourology. Endourological Society.* 2007;21(5):499-503. doi: 10.1089/end.2006.0335.

◆ Информация об авторах

Сергей Валерьевич Попов — д-р мед. наук, главный врач. СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург. E-mail: doc.popov@gmail.com.

Игорь Николаевич Орлов — канд. мед. наук, заведующий отделением урологии. СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург. E-mail: doc.orlov@gmail.com.

Владимир Михайлович Обидняк — врач-уролог, отделение урологии. СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург. E-mail: v.obidnyak@gmail.com.

Сергей Михайлович Малевич — врач-уролог, отделение урологии. СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург. E-mail: malevichsm@gmail.com.

Максим Викторович Борычев — врач-уролог, отделение урологии. СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург. E-mail: medmaxx3@bk.ru.

Станислав Михайлович Басок — врач-уролог, отделение урологии. СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург. E-mail: stas_basok@mail.ru.

Нариман Казиханович Гаджиев — ВЦЭРМ МЧС России имени А.М. Никитина, клиника № 2, Санкт-Петербург. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Наир Сабирович Тагиров — канд. мед. наук, врач-уролог. СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

Алексей Вячеславович Писарев — врач-уролог, кафедра урологии. ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alexey.v.pisarev@gmail.com.

Виген Андреевич Малхасян — канд. мед. наук, ассистент, кафедра урологии. ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com.

Денис Александрович Мазуренко — канд. мед. наук, заместитель руководителя. Европейский медицинский центр EMC, урологическая клиника, Москва. E-mail: d.a.mazurenko@gmail.com.

◆ Information about the authors

Sergei V. Popov — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Head Doctor. St Petersburg St Luka Clinical Hospital, St Petersburg. E-mail: doc.popov@gmail.com.

Igor N. Orlov — urologist, MD, PhD. Director of urologic department. St Petersburg St Luka Clinical Hospital, St Petersburg. E-mail: doc.orlov@gmail.com.

Vladimir M. Obidnyak — MD, urologist. Department of Urology. St Petersburg St Luka Clinical Hospital, St Petersburg. E-mail: v.obidnyak@gmail.com.

Sergey M. Malevich — MD, urologist. Department of Urology. St Petersburg St Luka Clinical Hospital, St Petersburg. E-mail: malevichsm@gmail.com.

Maxim V. Borichev — MD, urologist. Department of Urology. St Petersburg St Luka Clinical Hospital, St Petersburg. E-mail: medmaxx3@bk.ru.

Stanislav M. Basok — MD, urologist. Department of Urology. St Petersburg St Luka Clinical Hospital, St Petersburg. E-mail: stas_basok@mail.ru.

Nariman K. Gadzhiev — urologist, MD, PhD. Department of Urology. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

Nair S. Tagirov — MD, PhD, urologist. St Petersburg St Elisabeth City Hospital, St Petersburg. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

Alexey V. Pisarev — MD, urologist, Department of Urology. St Petersburg Multiprofile Center, Ministry of Health of Russian Federation, St Petersburg. E-mail: alexey.v.pisarev@gmail.com.

Vigen A. Malkhasyan — urologist, MD, PhD. Department of Urology. Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov, Moscow. E-mail: vigenmalkhasyan@gmail.com.

Denis A. Mazurenko — urologist, MD, PhD. Vice Director of Urologic Clinic. EMC, Moscow. E-mail: d.a.mazurenko@gmail.com.

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ДЕТЕЙ

© Н.Ф. Прийма, В.В. Попов, Д.О. Иванов

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

Поступила в редакцию: 27.10.2016

Принята к печати: 01.12.2016

Целью данного исследования явилась попытка провести анализ и интерпретацию клинического течения заболевания у детей с документированным врожденным пороком сердца — открытым артериальным протоком; сопоставить данные аускультации с размерами открытого артериального протока и направлением шунтируемого через него потока крови, полученные при рутинном эхокардиографическом исследовании (ЭХО КГ). При помощи ЭХО КГ можно изучить патологические диастолические потоки в стволе легочной артерии, имитирующие открытый артериальный проток (ОАП). ЭХО КГ было выполнено 2173 детям в возрасте от 1 дня жизни до 18 лет. Из них амбулаторное ЭХО КГ проведено 1503 детям, стационарно обследовано 670 детей. Открытый артериальный проток был диагностирован у 66 детей, что составило 3 % от общего числа обследованных. Из них 48 девочек и 18 мальчиков (соотношение 2,6 : 1). При классификации выявленных ОАП нами была определена и предложена новая его форма — непрерывно рецидивирующая, которая встретилась у 5 детей. При сопоставлении данных аускультации с различными видами ОАП было установлено, что классический «машинный» систоло-диастолический шум сопровождает лишь 20 % пороков, у 60 % детей выслушивался лишь систолический шум во 2–3-м межреберьях слева у грудины, в ряде случаев сопровождавшийся акцентом 2-го тона над легочной артерией. У оставшихся 20 % обследованных детей значимая аускультативная картина вообще отсутствовала. В работе представлены критерии эхокардиографической диагностики между ОАП и аортолегочными и коронарно-легочными фистулами и свищами. Показано, что при визуализации бифуркации легочной артерии из левого парастерального доступа по короткой оси дефицит или полное отсутствие ткани в проекции аортолегочной связки (*ligamentum arteriosum*) может свидетельствовать о наличии ОАП.

Ключевые слова: эхокардиография; дети; открытый артериальный проток; облитерация; непрерывное рецидивирование; систолический шум.

ECHOCARDIOGRAPHY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN CHILDREN

© N.F. Priyma, V.V. Popov, D.O. Ivanov

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

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2016;7(4):119-127

Received: 27.10.2016

Accepted: 01.12.2016

The aim of this study was to attempt to carry out the analysis and interpretation of the clinical course of the disease in children with documented congenital heart disease - patent ductus arteriosus. To compare the data with the size of auscultation of patent ductus arteriosus and the direction to be bypassed through the blood stream, obtained during routine echocardiography. Using echocardiography to examine abnormal diastolic flow in the pulmonary artery trunk, simulating patent ductus arteriosus. Echocardiography was performed in 2173 a child under the age of 1 day of life to 18 years. Of these outpatient echocardiographic study was performed in 1503 children permanently surveyed 670 children. Patent ductus arteriosus was diagnosed in 66 children, which made up 3% of the total surveyed. Of these, 48 girls and 18 boys (ratio 2.6 : 1). In the classification of the identified patent ductus arteriosus, we have a new form of it has been identified and proposed - a continuously recurrent, which met in 5 children. When comparing the data auscultation with different kinds of patent ductus arteriosus was found that the classic "machine" systolic-diastolic murmur, accompanied by only 20% of defects, 60% of the children to listen to a systolic murmur in the 2-3 intercostal space on the left in the sternum, in some cases accompanied by focus 2nd tone of the pulmonary artery. The remaining 20% of the children surveyed, a significant auscultatory pattern generally absent. The paper presents the criteria for echocardiographic diagnosis between patent ductus arteriosus, and pulmonary and aorto-coronary-pulmonary fistulas, and fistulas. It is shown that when rendering the bifurcation of the pulmonary artery from the left parasternal short-axis access, deficiency or complete absence of tissue in the projection of aorto-pulmonary ligaments (*ligamentum arteriosum*), may indicate the presence of a patent ductus arteriosus.

Keywords: echocardiography; children; open arterial flow; obliteration; continuous recurrence; systolic murmur.

Открытый артериальный проток (ОАП) — сосуд, через который после рождения сохраняется патологическое сообщение между аортой и легочной артерией. Одним из первых описал порок Леонардо Боталло в 1564 г. В подавляющем большинстве случаев артериальный проток самостоятельно закрывается сразу после рождения или продолжает функционировать, значительно уменьшив объем сбрасываемой крови, в течение 15–20 часов [1–3].

Ряд авторов считают вариантом нормы функционирование ОАП в течение первых 72 часов после рождения [1, 3, 7]. В настоящее время принято считать, что при сохранении открытого протока через 12–14 дней после рождения ставится диагноз «врожденный порок сердца ОАП». Процесс облитерации протока после его закрытия и формирования аортолегочной связки (*ligamentum arteriosum*) может растягиваться до 2,5 месяца. Врожденный порок сердца (ВПС) — один из наиболее часто встречающихся пороков, по данным различных авторов, он составляет от 5 до 18 % от всех ВПС [2, 6, 8, 10]. У лиц женского пола ОАП встречается в три раза чаще, чем у мужского. ОАП может быть изолированным пороком, но в 5–10 % случаев сочетается с другими ВПС (ДМПП, ДМЖП и др.). Артериальный проток необходим в системе кровообращения плода, поскольку обеспечивает шунтирование кровотока малого круга кровообращения через нефункционирующие легкие. После рождения ребенка возникает легочное дыхание, и артериальный проток закрывается. Начинает функционировать малый круг кровообращения. У недоношенных детей ОАП встречается в 15–80 % случаев. Отмечается выраженная зависимость ОАП от массы тела недоношенного новорожденного: чем меньше масса тела, тем чаще встречается ОАП. Так, при массе тела 1500–2000 г ОАП встречается в 15–20 % случаев, недоношенных весом менее 1000 г — в 80 % случаев. Часть авторов считает, что процесс анатомического закрытия протока (облитерация протока) у недоношенных детей может продолжаться до 8 недель после рождения [1, 3, 6, 10, 11]. В ряде случаев, при наличии у новорожденного сопутствующей патологии или тяжелого ВПС, ОАП может выполнять компенсаторную функцию, а его закрытие вызывает летальный исход. Такие состояния возникают при наличии у новорожденного тяжелых форм бронхолегочной дисплазии (БЛД), таких ВПС, как атрезии легочной артерии или аорты, некоторые виды коарктации аорты, тяжелые формы тетрады Фалло и др. В таких случаях перечисленные пороки называют дуктусзависимыми, а для предотвращения самопроизвольного закрытия ОАП проводят медикаментозную терапию вазопростаном. Анатомически проток

имеет форму цилиндра или усеченного конуса длиной 10–25 мм и шириной до 20 мм. Топографически ОАП располагается в верхнем отделе переднего средостения и прикрыт листком париетальной плевры. Как правило, артериальный проток отходит от дуги аорты напротив левой подключичной артерии и идет в косом направлении кпереди и вниз, впадая в бифуркацию легочного ствола на уровне устья левой ветви легочной артерии. В литературе описаны случаи наличия двух протоков, соединяющих аорту с правой и левой ветвями легочной артерии [7, 9, 11, 12]. В редких случаях ОАП представлен извитым свищеобразным ходом небольших размеров в диаметре до 1,0 мм. В таких случаях сброс крови через ОАП не приводит к нарушениям гемодинамики, но увеличивает риск развития инфекционного эндокардита. ОАП является пороком «бледного типа», поскольку как в систолу, так и в диастолу через него происходит сброс оксигенированной крови из аорты (область высокого давления) в легочную артерию (область низкого давления). Именно такой систоло-диастолический сброс крови обуславливает появление классического «машинного» шума. Ряд авторов указывает на определенную связь между диаметром ОАП и аускультативной картиной. Так, наличие систоло-диастолического шума обуславливают протоки диаметром от 4 мм и более. Однако в первые месяцы жизни диастолическое давление в легочной артерии может быть достаточно высоким, что приводит к минимизации, а иногда и смене направления потока через ОАП, из легочной артерии в аорту (так называемый перекрестный сброс) [3–5, 7, 8, 12]. В подобных случаях, например при плаче и крике ребенка, ОАП может протекать без выраженной аускультативной картины и быть причиной эпизодов цианоза.

Клиническая картина при ОАП напрямую зависит от размеров протока и давления в малом круге кровообращения. В одних случаях явления сердечной недостаточности нарастают стремительно, учащается ЧСС, нарастает одышка. В других случаях пациент на протяжении многих лет может не догадываться о существовании порока и узнать о нем после выполнения диагностических процедур [9–11].

Помимо расширения левых полостей сердца, формирования легочной гипертензии, одним из возможных коварных осложнений ОАП является боталлит. Это разновидность эндартериита, развивающегося в стенке протока. Боталлит может иметь вялотекущее течение, создавая предпосылки для формирования эмболов. С другой стороны, при хирургическом лигировании протока, может происходить разрыв истонченной стенки последнего с развитием фатального кровотечения.

Классический систоло-диастолический шум при ОАП впервые был описан Gerhardt в 1867 г. и Gibson в 1898–1900 гг. Шум непрерывный, систоло-диастолический, начинающийся от I тона и нарастающий ко II тону, перекрывающий его и несколько убывающий к диастоле, выслушивается во 2–3-м межреберьях слева у грудины и часто имеет широкую зону иррадиации. Как говорилось выше, при повышении давления в стволе легочной артерии (легочная гипертензия, бронхолегочная дисплазия) диастолический компонент шума может отсутствовать либо исчезнуть. Таким образом, нередко шум при ОАП может быть лишь систолическим. Возможно появление акцента 2-го тона над легочной артерией.

К основным ЭХОКГ-признакам ОАП относят визуализацию в стволе легочной артерии патологического систоло-диастолического потока. Для диагностики ОАП наиболее информативна левая парастернальная позиция по короткой оси на уровне легочной артерии, как правило, бифуркации последней. Цветовое доплеровское картирование дополняется волновым, регистрирующим непрерывный систоло-диастолический сброс в легочную артерию через ОАП, направленность которого обычно диаметрально противоположна основному потоку в стволе легочной артерии. Визуализировать ОАП и поток через него можно и из супрастернальной позиции. Существуют и косвенные эхокардиографические признаки наличия ОАП, такие как расширение левых полостей сердца. У новорожденных детей и детей первых месяцев жизни при ОАП изменяется соотношение аорта/левое предсердие, в норме равняющееся 1:1, за счет расширения левого предсердия. В случаях когда ОАП существенно влияет на гемодинамику, достаточно быстро нарастает давление в малом круге кровообращения, расширяется ствол легочной артерии.

Однако помимо типичных доплерографических потоков, присущих ОАП, в стволе легочной артерии обнаруживаются потоки других направлений, которые в ряде случаев вызывают большие диагностические трудности у специалистов. Известно, что

причинами патологических потоков в стволе легочной артерии, кроме ОАП, могут быть: аортолегочные фистулы (свищи) и фистулы между бассейнами коронарных артерий и легочным стволом.

Все вышесказанное определило цели и задачи данной работы.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

1. Провести анализ и интерпретацию клинического течения заболевания у детей с документированным ОАП.
2. Сопоставить данные аускультации, полученные при рутинном эхокардиографическом исследовании, с размерами ОАП, направлением шунтируемого потока.
3. По данным эхокардиографического исследования изучить патологические диастолические потоки в стволе легочной артерии, симулирующие ОАП, определить критерии дифференциальной диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 2173 ребенка в возрасте от 1 дня жизни до 18 лет. Из них амбулаторное ЭХО КГ проведено 1503 детям, направленным на исследование в связи с наличием шума в прекардиальной области, — 839 мальчиков и 664 девочки, средний возраст детей составил $6,6 \pm 5,4$ года. Стационарно обследовано 670 детей, из них 384 мальчика и 286 девочек, средний возраст составил $3,3 \pm 2,1$ года. ЭХО КГ проводилось по стандартным методикам на ультразвуковых сканерах SonaAse 9900, Vivid 7, Philips IU22.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Открытый артериальный проток был диагностирован у 66 детей, что составило 3 % от общего числа обследованных; из них 48 девочек и 18 мальчиков (соотношение 2,6 : 1). В 44 случаях ОАП был выявлен первично и в 22 случаях пациенты осматривались повторно, после установки диагноза в других учреждениях или после оперативного вмешательства (табл. 1).

Таблица 1

Разновидности течения ОАП у обследованных детей

Виды ОАП	Число наблюдений (66)
ОАП с перекрестным сбросом у недоношенных новорожденных	8
ОАП в стадии закрытия у детей 1-го года жизни после периода новорожденности (старше 28 дней)	11
ОАП при дуктусзависимых ВПС	4
ОАП у детей первого года жизни, осложнившийся НК и потребовавший хирургического лечения	4

Таблица 1 (окончание)

Виды ОАП	Число наблюдений (бб)
ОАП, выявленный у детей старше 1 года жизни	12
Дети с ОАП, оперированные при помощи окклюдерной техники	10
Дети с ОАП, оперированные путем лигирования ОАП, в том числе случаи реканализации ОАП	12
Непрерывно рецидивирующий ОАП	5

Примечание: ОАП — открытый артериальный проток; ВПС — врожденный порок сердца; НК — недостаточность кровообращения

Восемь детей с наличием перекрестного сброса через ОАП в 100 % случаев наших наблюдений являлись недоношенными и имели повышенное давление в легочной артерии за счет бронхолегочной дисплазии (БЛД). ОАП в «стадии закрытия» диагностировался у детей 1-го года жизни старше 4 недель после периода новорожденности. При доплерографии ствола легочной артерии регистрируются волнообразные эпизоды практически полного отсутствия сброса через ОАП, сменяющиеся периодами нарастания сброса, сопровождающиеся появлением классической аускультативной картины (рис. 1).

При наблюдении в динамике за данной категорией пациентов было отмечено, что у 8 детей к 1 году жизни ОАП закрылся самостоятельно и у трех детей к 2–3 годам жизни. Проток-зависимые ВПС диагностированы в четырех случаях. Из них у двух детей с коарктацией и гипоплазией аорты и у двух детей с тетрадой Фалло и выраженным стенозом легочной артерии. Двое детей были успешно оперированы. Двое скончались после хирургических пособий в силу анатомической сложности ВПС и сопутствующей соматической патологии.

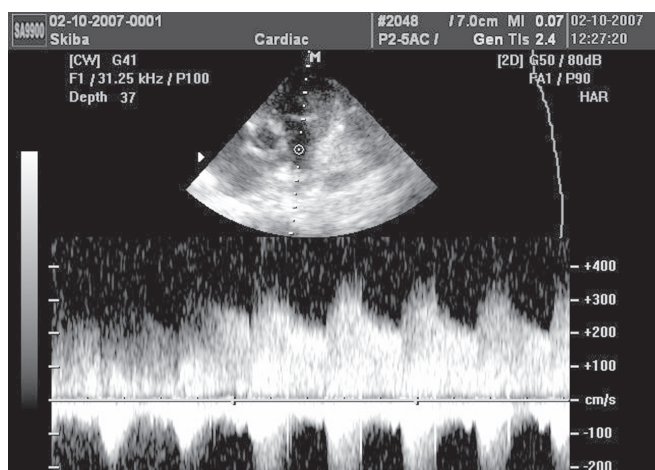


Рис. 1. Допплерография ствола легочной артерии. Запечатлен эпизод значительного возрастания сброса через открытый артериальный проток, сопровождавшийся появлением систоло-диастолического шума

Открытый артериальный проток, как изолированный ВПС, осложнившийся сердечной недостаточностью, у детей первого года жизни нами документирован у 4 детей. Во всех случаях это были дети, у которых ОАП был диагностирован в родильном доме и которые были оставлены под амбулаторным наблюдением кардиолога. К концу периода новорожденности у всех наблюдаемых детей отмечались патологический сброс крови из аорты в легочную артерию через ОАП, расширение левых полостей сердца, увеличение давления в малом круге кровообращения, легкая синусовая тахикардия, беспокойство, плохие прибавки массы тела. Все это потребовало терапии диуретиком (верошпироном) с постепенным титрованием дозировок. Однако у всех пациентов на фоне терапии продолжалось прогрессирование явлений сердечной недостаточности, расширение левых полостей сердца и повышение давления в малом круге кровообращения, что потребовало хирургической коррекции (лигирования) ОАП уже на втором-третьем месяцах жизни. Двенадцать детей составили группу с впервые выявленными ВПС ОАП, средний возраст детей — $6,3 \pm 3,1$ года. Все пациенты этой группы не имели выраженных явлений сердечной недостаточности, у большинства из них ВПС был выявлен на фоне «полного здоровья», диаметр протока составлял $2,1 \pm 1,1$ мм. Все дети были прооперированы в плановом порядке. У 22 пациентов осмотр проводился через 3–6–12 месяцев после оперативного вмешательства по поводу ОАП (10 детей — установка окклюдера; 12 детей — лигирование под контролем зрения). Все дети с установленными окклюдерами не имели признаков реканализации ОАП, смещения окклюдера и других осложнений. Из 12 пациентов, оперированных открытым способом, у двоих имелись ЭХОКГ-признаки реканализации ВПС.

Непрерывно рецидивирующий ОАП был выявлен в 5 случаях. Все дети (анамнестически) многократно обследовались в различных медицинских учреждениях города. Средний возраст составил $9,2 \pm 2,0$ года. ОАП у них был диагностирован на 1–3-м годах жизни, затем следовал период «бла-

гополучия», длящийся от 6 до 10 лет, когда на ЭХО КГ ОАП не регистрировался, после чего проток начинал функционировать вновь. Поскольку термин «непрерывно рецидивирующий открытый артериальный проток» не является общепризнанным и появился в ходе собственных интерпретаций ВПС у обследованных больных, считаем необходимым сделать некоторые пояснения. Все обследованные нами дети с непрерывно рецидивирующим ОАП — жители мегаполиса (Санкт-Петербург). По данным анамнеза каждому ребенку неоднократно выполнялось ЭХО КГ, причем трое из пяти детей в течение жизни неоднократно и полноценно обследовались в детских стационарах города (соматические отделения). Ни в одном случае диагноз ВПС ОАП ранее поставлен не был, что дает право считать, что на время госпитализаций и обследования специалисты не находили данных за ОАП. В качестве иллюстрации приводим пример из практики.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Девочка Юлия С., 9 лет, в течение года наблюдается невропатологом с диагнозом «эпилепсия», длительно получает курс противосудорожной терапии, содержащей эглонил (нейролептик). Направлена на амбулаторное эхокардиографическое исследование невропатологом для оценки состояния сердечно-сосудистой системы на фоне проводимой терапии. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, 1-х срочных родов; правильного телосложения, повышенного питания. Травм, оперативных вмешательств не было. Год назад на фоне полного благополучия во время ночного сна появились судорожные подергивания в нижних конечностях, одышечные приступы, потливость, чувство страха. По скорой помощи ребенок был госпитализирован в педиатрический стационар неврологического профиля, где был всесторонне обследован. Поставлен диагноз «эпилепсия», назначено лечение. При осмотре: состояние удовлетворительное, пульс 84 в минуту, удовлетво-

рительного наполнения и напряжения. Тоны сердца ясные. В 3–4-м межреберье слева у грудины выслушивается систолический шум слабой интенсивности без иррадиации. Выполнено ЭХО КГ: умеренно выраженное расширение левых полостей сердца (ЛП = 36 мм, КДРЛЖ = 48 мм), ствола легочной артерии (21 мм). В типичном месте бифуркации легочной артерии выявлен ОАП диаметром до 2,5–3,0 мм, с систоло-диастолическим сбросом из аорты в легочную артерию. Отмечен дефицит ткани *ligamentum arteriosum* в области бифуркации легочной артерии. Систолическое давление в правом желудочке 30 мм рт. ст. Сократительная способность миокарда сохранена. В течение последующей недели диагноз был подтвержден в кардиологическом центре. При исследовании шунтируемого через ОАП потока Qp/Qs составил 2,2. В настоящее время ребенок готовится к плановой коррекции ВПС. По решению невропатологов противосудорожная терапия отменена. Таким образом, представленный случай наглядно иллюстрирует, что ОАП может непрерывно рецидивировать, то есть могут возникать периоды спазмирования протока, прекращения либо выраженной минимизации сброса через него, сменяющиеся периодами полноценного систоло-диастолического шунтирования, хотя и без классической аускультативной картины. В представленном случае нельзя исключить, хоть и анамнестически, взаимосвязи ВПС с ночным одышечно-судорожным приступом у ребенка.

Аускультативная картина у обследованных детей с ОАП была чрезвычайно разнообразной (табл. 2). Классический машинный систоло-диастолический шум был выявлен лишь у 13 детей с ОАП (15 % от общего числа) (рис. 2).

У 70 % детей выявлялся лишь систолический шум во 2–3-м межреберьях слева у грудины, сопровождавшийся у половины из них акцентом 2-го тона над легочной артерией. Еще 15 % детей с ОАП вообще не имели значимых шумов над областью сердца (см. табл. 2).

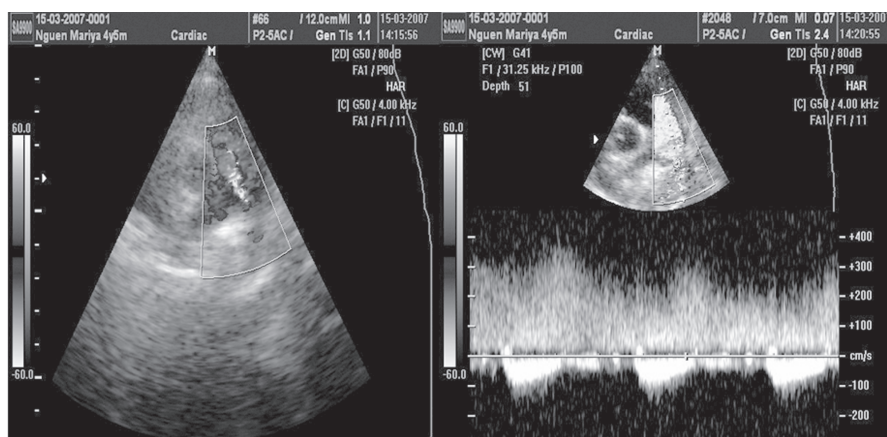


Рис. 2. Исследование выполнено из левой парастернальной позиции по короткой оси. В зоне интереса ствол легочной артерии в режиме цветного доплеровского картирования. В синих тонах кровотоков в легочной артерии «от датчика», в красных тонах кровотоков через открытый артериальный проток «к датчику». Справа — доплереография в стволе легочной артерии — диагностируется систоло-диастолический сброс через открытый артериальный проток, сопровождающийся «машинным» шумом

Таблица 2

Данные аускультации у обследованных детей с документированным ОАП

Шумовые эффекты	Число наблюдений (всего 66–100 %)	Диаметр ОАП, мм	Направление потока, шунтируемого через ОАП
Классический систоло-диасто- лический «машинный» шум	13 (19,6 % от всех диа- гностированных ОАП)	3,5–4,5	Из аорты в легочную артерию
Систолический шум во 2–3-м межреберьях слева у грудины и/ или акцент 2-го тона над легоч- ной артерией	40 (60,6 % от всех диа- гностированных ОАП)	2,0–3,5	Из аорты в легочную артерию (28 случаев) Из легочной артерии в аорту либо поперекрестный сброс (12 случаев)
Отсутствие шумовых эффектов	13 (19,6 % от всех диа- гностированных ОАП)	1,0–1,8	Из аорты в легочную артерию

Примечание: ОАП — открытый артериальный проток

В подавляющем большинстве случаев сброс крови из аорты в легочную артерию через ОАП визуализируется в стволе легочной артерии как поток красного спектра, направленный к датчику в левой парастеральной позиции по короткой оси (см. рис. 2). Сложности эхокардиографической диагностики и дифференциальной диагностики ОАП у детей могут быть обусловлены наличием других разнонаправленных потоков, визуализируемых в стволе легочной артерии, особенно в режиме цветового доплеровского картирования (рис. 3–6). Часть из них направлена «к датчику» и окрашивается в красные цвета, другие направлены «от датчика» и визуализируются как потоки синего цвета. Таким образом, высокоскоростные патологические потоки из аорты в легочную артерию через открытый артериальный проток и аортолегочную фистулу имеют направление «к датчику» и окрашиваются в цвета красного спектра. Низкоскоростные потоки из бассейна коронарных артерий в легочную артерию через коронарные фистулы чаще окрашиваются в синие цвета «от датчика» (см. рис. 3–5).

Диастолический сброс крови через коронарную фистулу в легочную артерию при постоянно-волновом доплеровском картировании отчасти напоминает аналогичный сброс через ОАП, однако является более низкоскоростным и менее продолжительным по времени, не занимая весь диастолический промежуток на доплерограмме (см. рис. 6). На практике мы столкнулись с 25 случаями, когда у детей был диагностирован ВПС ОАП, но при проведении дифференциально-диагностических процедур диагноз был снят. Во всех случаях за ОАП были приняты коронарно-легочные фистулы и аортолегочные фистулы/свищи малых размеров. Важным дифференциально-диагностическим признаком отличия коронарно-легочной фистулы от ОАП является визуализация ОАП из двух эхокардиографических доступов: 1) левого парастерального по короткой оси на уровне бифуркации ствола легочной артерии; 2) супрастерального. Тогда как аортолегочные и коронарно-легочные фистулы/свищи визуализируются только из левого

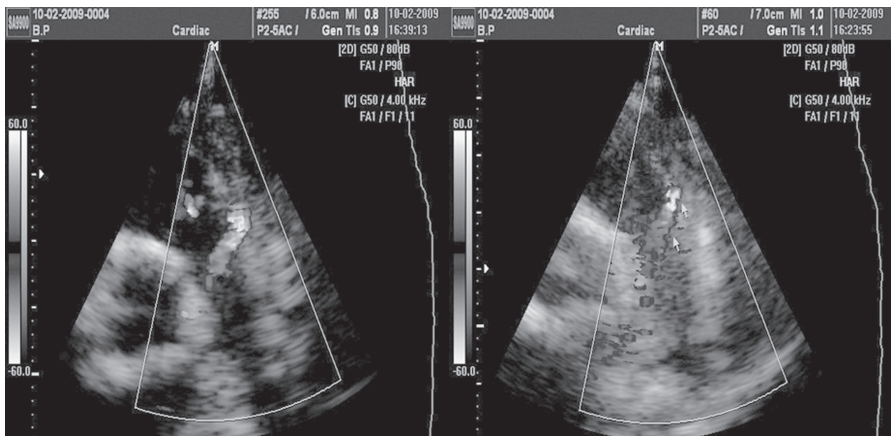


Рис. 3. Эхокардиограммы выполнены из левого парастерального доступа по короткой оси. В зоне интереса ствол легочной артерии в режиме цветного доплеровского картирования. Слева и справа визуализируется поток из коронарной фистулы (предположительно бассейн левой коронарной артерии) в ствол легочной артерии. При цветном доплеровском картировании аномальный поток окрашен в синий цвет, движение «от датчика»

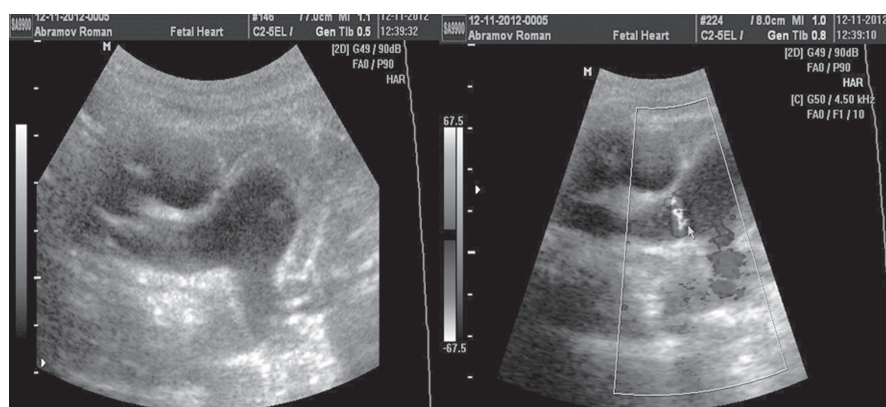


Рис. 4. Эхокардиограммы выполнены из левого парастерального доступа по короткой оси. В зоне интереса ствол легочной артерии в режиме цветного доплеровского картирования. Слева визуализирована зона бифуркации ствола легочной артерии на правую и левую ветви. На правой эхограмме визуализируется поток из коронарной фистулы (бассейн левой коронарной артерии) в ствол легочной артерии. При цветном доплеровском картировании аномальный поток окрашен в синий цвет, движение «от датчика»

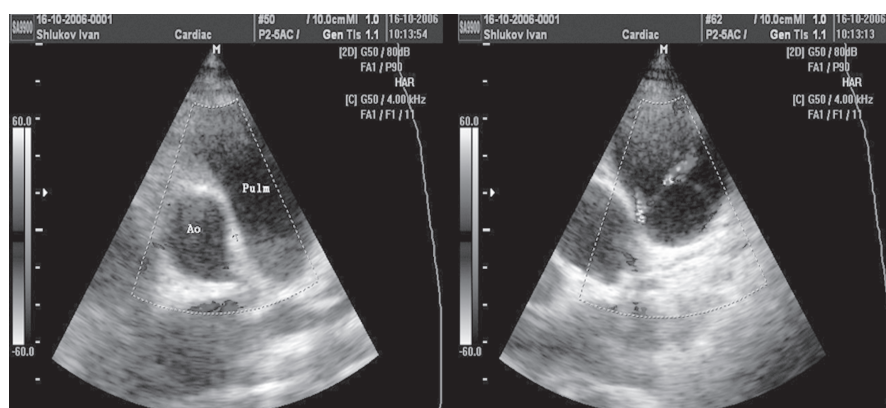


Рис. 5. Эхокардиограммы выполнены из левого парастерального доступа по короткой оси. В зоне интереса восходящая аорта и ствол легочной артерии в режиме цветного доплеровского картирования. Слева визуализирована фистула небольших размеров между аортой и стволом легочной артерии. На правой эхограмме визуализируется поток через фистулу/свищ из аорты в ствол легочной артерии

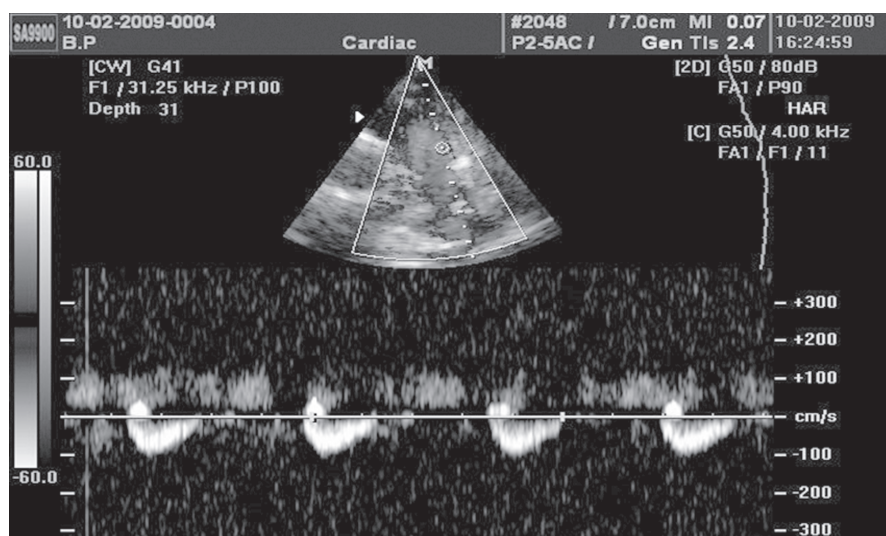


Рис. 6. Диастолические потоки, отражающие сбросы крови через коронарную фистулу в ствол легочной артерии, визуализируются в секторе положительных значений над изолинией между систолическими и могут симулировать доплерограмму при классическом открытом артериальном протоке

Таблица 3

Локализация дренирования ОАП

Место дренирования открытого артериального протока	Число наблюдений (66)
Типичное — устье левой ветви легочной артерии на уровне бифуркации ствола легочной артерии	55
Проксимальнее уровня бифуркации легочной артерии	4
Дистальнее уровня бифуркации легочной артерии, в левой ветви легочной артерии (от 10 до 50 мм дистальнее бифуркации легочной артерии)	5
Правая ветвь легочной артерии	2

парастернального доступа по короткой оси и не визуализируются из супрастернального.

Также, если позволял возраст ребенка, при обнаружении аортолегочных/коронарно-легочных фистул нами проводилась ЭХО КГ с нагрузочными пробами. Пациент выполнял 20–30 приседаний в быстром темпе, после чего проводилось повторное ЭХО КГ с оценкой изменения патологического сброса. У подавляющего числа пациентов патологический сброс прекращался или значительно снижался, тогда как при наличии ОАП, наоборот, как правило, усиливался.

В ходе работы было отмечено, что далеко не всегда область бифуркации ствола легочной артерии является типичным местом дренирования ОАП. Данные атипичных мест локализации ОАП представлены в табл. 3. Хочется отметить, что случаи нетипичного дренирования ОАП требуют визуализации протока из нескольких ЭХОКГ-позиций.

В ходе работы был выявлен важный эхокардиографический диагностический признак. При ЭХО КГ сердца из левой парастеральной позиции по короткой оси на уровне ствола легочной артерии

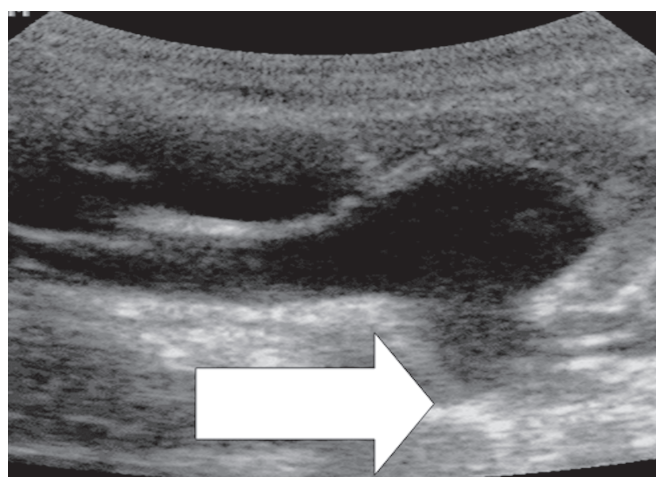


Рис. 7. Визуализация аортолегочной связки (*ligamentum arteriosum*) в области бифуркации ствола легочной артерии (отмечено стрелкой). Дефицит или отсутствие ткани может указывать на наличие открытого артериального протока

у 51 % детей с диагностированным ОАП имелся «дефицит» ткани аортолегочной связки (*ligamentum arteriosum*), визуализируемой в поперечном сечении непосредственно под бифуркацией ствола легочной артерии, а у 8 % детей ткань связки вовсе не визуализировалась (рис. 7).

Итогом данной работы стали следующие предварительные выводы:

1. Классический систоло-диастолический («машинный») шум сопровождает ВПС ОАП лишь в 20 % случаев, в 60 % случаев ОАП может сопровождаться систолическим шумом во втором-третьем межреберьях слева у грудины, а еще в 20 % случаев ОАП может быть немым.
2. Можно говорить о наличии еще одной формы ВПС ОАП — непрерывно рецидивирующей, сопровождающейся, по-видимому, лишь долговременным спазмированием (а не облитерацией) стенок протока, с последующим их раскрытием и возобновлением патологического шунта. Для исключения рецидивирующего открытого артериального протока эхокардиографическое исследование детям первого года жизни необходимо проводить дважды — после рождения и в возрасте 11–12 месяцев.
3. Эхокардиографическая визуализация ОАП может осуществляться из двух доступов — парастернального и супрастернального; аортопульмональные и коронарно-пульмональные свищи визуализируются лишь из парастернального доступа, что может являться важным ультразвуковым дифференциально-диагностическим признаком.
4. При визуализации бифуркации легочной артерии из левого парастернального доступа по короткой оси дефицит или полное отсутствие ткани в проекции аортолегочной связки (*ligamentum arteriosum*) может свидетельствовать о наличии ВПС ОАП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Ю.М., Болбиков В.В. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детско-

- го возраста. – М.: МЕДпресс, 2001. – С. 169–171. [Belozerov YuM, Bolbikov VV. Ultrasound semiotics and diagnostics in pediatric cardiology. Moscow: MEDpress; 2001. P. 169-171. (In Russ.)]
2. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. – М.: Медицина, 1989. – С. 146, 376, 339. [Burakovskiy VI, Bokeriya LA. Cardiovascular surgery. Moscow: Meditsina; 1989. P. 146, 376, 339. (In Russ.)]
 3. Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей. – СПб.: СпецЛит, 2010. – С. 243–246. [Vorob'ev AS. Outpatient echocardiography in children. Saint Petersburg: SpetsLit; 2010. P. 243–246. (In Russ.)]
 4. Попов В.В., Прийма Н.Ф., Шахнова Е.А. Дефект мышечной части межжелудочковой перегородочки (Толочинова – Роже) в эхокардиографической интерпретации // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. 43–48. [Popov VV, Priyma NF, Shahnova EA. The defect of muscular part interventricular sept (The Tolochinov-Rauget disease) in ultrasound interpretation. *Pediatr.* 2010;1(1):43-48 (In Russ.)]
 5. Прийма Н.Ф., Попов В.В., Комолкин И.А., Афанасьев А.П. Аневризма аорты у пациента с синдромом Марфана // Педиатр. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 100–108. [Priyma NF, Popov VV, Komolkin IA, Afanas'ev AP. Aortic aneurysm in a Marfan's syndrome Patient. *Pediatr.* 2013;4(1):100-108 (In Russ.)]
 6. Рыбакова М.К., Митьков В.В. Эхокардиография в таблицах и схемах. Настольный справочник. – М.: Издательский дом «Видар», 2010. – С. 263–264. [Rybakova MK, Mit'kov VV. Echocardiography in tables and diagrams. Moscow: Izdatel'skiy dom Vidar; 2010. P. 263-264. (In Russ.)]
 7. Элисдэйр Райдинг. Эхокардиография. Практическое руководство: пер. с англ. – М.: Медпресс-информ, 2010. – С. 157–162. [Elisdeyr Rayding. Echocardiography. Moscow: Medpress-inform; 2010. P. 157-162. (In Russ.)]
 8. Christie A. Normal closing time of the foramen ovale and the ductus arteriosus. *Am J Dis Child.* 1930;40:323. doi: 10.1001/archpedi.1930.01940020099008.
 9. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C. Influence of increased pulmonary vascular pressures on the closure of the ductus arteriosus in newborn lambs. *Pediatr Res.* 1989;25:136-142. doi: 10.1203/00006450-198902000-00006.
 10. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:728–730. doi: 10.1056/NEJM200009073431009.
 11. Gittenberger-de Groot AC, Moulart AJ, Harinck E, Becker AE. Histopathology of the ductus arteriosus after prostaglandin E1 administration in ductus dependent cardiac anomalies. *Br Heart J.* 1978;40:215-220. doi: 10.1136/hrt.40.3.215.
 12. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation.* 1971;43:323-332. doi: 10.1161/01.CIR.43.3.323.

◆ Информация об авторах

Николай Фёдорович Прийма — канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник НИЦ «Лаборатория новых медицинских технологий». ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nicpriyma@rambler.ru.

Валерий Витальевич Попов — канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник НИЦ «Лаборатория новых медицинских технологий». ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nicpriyma@rambler.ru.

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

◆ Information about the authors

Nikolaj F. Priyma — MD, PhD, Senior researcher. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: nicpriyma@rambler.ru.

Valeriy V. Popov — MD, PhD, Head, Laboratory of New Medical Technologies, Research Center. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: nicpriyma@rambler.ru.

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕЙ СТАДИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

© К.И. Пшеничная, Т.Н. Касаткина

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

Поступила в редакцию: 07.11.2016

Принята к печати: 15.12.2016

Дефицит железа является одним из самых распространенных микроэлементозов. Это имеет особенно большое значение в растущем организме. Существует достаточно обширный набор медикаментозных пероральных средств для коррекции дефицита железа. Использование любого из них может сопровождаться нежелательными побочными эффектами. В каждом конкретном случае у педиатра должна быть возможность выбора наиболее оптимального способа лечения железодефицитного состояния, в том числе латентного дефицита железа, как профилактики железодефицитной анемии. В работе представлены данные об использовании лечебно-пищевого комплекса «Сидерал» у детей в амбулаторных условиях. Препарат получали 44 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, находившихся под наблюдением в поликлиниках города. Все дети имели изменения в клиническом анализе крови, характерные для легкой формы железодефицитной анемии или латентного дефицита железа. Результаты оценивались по данным клинического анализа крови. Положительная динамика была отмечена у 42 из 44 детей. Через месяц от начала терапии была выявлена лишь тенденция к нормализации уровня гемоглобина, а также показателей MCV и MCH, полная нормализация имела место через два месяца. Продолжительность использования лечебно-пищевого комплекса «Сидерал» соответствовала таковой, рекомендуемой при использовании других медикаментозных средств, и составляла при латентном дефиците железа 2 месяца, при легких формах железодефицитной анемии — 3 месяца. Сделано заключение о целесообразности использования данного вида лечебного питания при легких формах железодефицитных состояний у детей младшего возраста.

Ключевые слова: анемия; дети; дефицит железа; кровь.

THE EFFICACY OF TREATMENT OF EARLY STAGE OF IRON-DEFICIENCY STATES IN CHILDREN

© K.I. Pshenichnaya, T.N. Kasatkina

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

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(4):128-131

Received: 07.11.2016

Accepted: 15.12.2016

The deficiency of iron is one of the most widespread deficits. This deficiency is most common in the growing organism. There is a large quantity of oral therapies to correct deficit of iron. Usage of any of them can cause adverse side effects. In each and every case the pediatrician should have options to choose most optimal course of treatment of the iron deficiency state, including latent iron deficiency as iron deficiency anemia prophylaxis. The article represents data of using medical food complex "Sideral" in treatment of outpatient children. The drug was used on 44 children in age between 6 months and 3 years, who were observed in city's out-patient hospitals. All of the children had abnormalities in clinical blood analysis, which are specific for mild iron deficiency anemia or latent iron deficiency. The treatment results were evaluated by clinical blood analysis. The positive dynamics was observed in 42 of 44 children. In a month after the treatment start, a tendency to hemoglobin, MCV and MCH levels normalization was detected, the complete normalization occurred in two months. The length of medical food complex "Sideral" usage was similar to such, recommended length of other drugs usage, and was equal to 2 months, while using in latent iron deficiency conditions, and equal to 3 month in mild iron deficiency anemia conditions. The conclusion was made that using this medical food is viable in therapy of children with mild forms of iron-deficiency.

Keywords: children; anemia; iron deficiency; blood.

В структуре микроэлементозов, приводящих к развитию гематологических заболеваний неонкогематологической природы у детей, основное место принадлежит дефициту железа [1, 4, 8]. По патоген-

етическим механизмам различают железодефицитные состояния (ЖДС), развившиеся вследствие абсолютного дефицита железа в организме, включая истощение его депо, а также функциональный

дефицит железа и синдром его депонирования, что не сопровождается истинным дефицитом данного микроэлемента в целом [2]. Анатомо-физиологические особенности растущего организма в целом и обмена железа в частности предрасполагают к развитию абсолютного железодефицита в первую очередь у детей раннего возраста. Данный вид патологии включает в себя латентный дефицит железа (ЛДЖ) как более раннюю стадию формирования патологического процесса и собственно железодефицитную анемию (ЖДА) [3]. На долю ЛДЖ приходится, как известно, около 70 % всех абсолютных железодефицитных состояний, тогда как на ЖДА, имеющую типичные характеристики в виде микроцитоза и гипохромии, соответственно около 30 %. Лечение детей с ЛДЖ и ранними стадиями ЖДА (анемия легкой степени) является единственно возможным путем профилактики формирования тяжелых железодефицитных состояний.

Клиническая медицина располагает большим разнообразием лечебных средств, содержащих железо. Приоритетными среди них в большинстве случаев являются современные препараты трехвалентного железа благодаря их способности активно всасываться, то есть по потребности при наличии дефицита железа, а также отсутствию зависимости от приема пищи, лучшей комплаентности и существенно менее вероятному оксидантному эффекту на уровне кишечной стенки [3]. Одним из возможных способов использования трехвалентного железа является назначение специализированного продукта лечебно-профилактического питания при анемии «Сидерал капли». Особенностью данного средства является содержание железа внутри липосом, которые всасываются в кишечнике через М-клетки апикальной части Пейеровой бляшки в лимфу. Имеющиеся в литературе сведения об эффективности липосомального железа при ЖДА единичны и касаются в основном взрослых пациентов, нередко страдающих сопутствующей хронической патологией. В этой связи нами проанализирована эффективность препарата «Сидерал капли» у детей Санкт-Петербурга в амбулаторных условиях по результатам специального анкетирования, выполненного педиатрами детских поликлиник.

Цель работы — оценка гематологической эффективности специализированного продукта лечебно-профилактического питания при анемии «Сидерал капли» у детей с ЖДА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 44 ребенка: 26 мальчиков и 18 девочек. Возраст детей составил от 6 мес. до 1 года — 20 человек, от 1 до 3 лет —

19 человек, от 3 до 5 лет — 5 детей. Все пациенты находились под наблюдением участковых педиатров и имели факторы риска по железодефицитному состоянию. Абсолютные факторы риска: недоношенность и/или малый вес при рождении имели 14 детей. С весом при рождении более 4 кг с последующими высокими прибавками было 10 человек. Остальные 20 детей имели известные анамнестические факторы риска [5, 7] в виде патологии беременности у матерей: анемии беременных, гестоз второй половины, обострения хронических заболеваний. Из 44 пациентов 38 человек (86,3 %) имели ЖДА легкой степени в виде микроцитарной гипохромной и, как правило, регенераторной анемии. У 6 детей (13,7 %) показатели гемоглобина и эритроцитов оставались в пределах нормы, но имели место микроцитоз и гипохромия, что в сочетании с перечисленными анамнестическими факторами позволило диагностировать ЛДЖ. Выборочно некоторым детям определялись биохимические показатели: сывороточное железо и ферритин, снижение которых подтверждало наличие дефицита железа [6]. Пациентам был назначен специализированный продукт лечебно-профилактического питания при анемии «Сидерал капли», содержащий трехвалентное железо в липосомальной форме, в дозе, соответствующей прилагаемой инструкции: 1 капля (0,7 мг железа) на килограмм веса в сутки. В данном сообщении приводятся результаты наблюдения за пациентами и контроль анализов крови в течение двух последующих месяцев. Клинический анализ крови с определением числа эритроцитов (Эр), показателей гемоглобина (Hb), объема эритроцитов (MCV) и среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH) выполнялся до начала лечения, через 1 месяц лечения и через 2 месяца на фоне продолжающегося приема «Сидерала капли». Переносимость лечения во всех случаях была хорошей, осложнений и побочных эффектов не отмечалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения показатели гемоглобина у детей колебались в пределах 76–111 г/л, составляя в среднем $90,8 \pm 8,4$ г/л, число эритроцитов $3,0\text{--}4,7 \times 10^{12}/л$, в среднем $3,7 \pm 0,3 \times 10^{12}/л$. У всех пациентов имели место характерные для ЖДС микроцитоз и гипохромия. Средний объем эритроцитов MCV составлял 61–73 фл, в среднем $65,0 \pm 3,5$ фл, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH) 16–28 пг, в среднем $21,5 \pm 2,9$ пг. В клинических анализах крови, выполненных через 2 недели от начала приема «Сидерала капли», отчетливых изменений показателей не отмечено, лишь у отдельных пациентов произошло увеличение уровня

Таблица 1

Динамика показателей клинического анализа крови у детей, получавших «Сидерал капли»

Сроки обследования	Эр, $\times 10^{12}/л$	Нб, г/л	MCV, фл	МСН, пг
До лечения	$3,7 \pm 0,3$	$90,8 \pm 8,4$	$65,0 \pm 3,5$	$21,5 \pm 2,9$
Через 1 мес.	$4,4 \pm 0,3$	$109,8 \pm 6,2$	$76,5 \pm 3,9$	$24,7 \pm 2,5$
Через 2 мес.	$4,3 \pm 0,2$	$118,0 \pm 0,5$	$81,6 \pm 5,0$	$28,0 \pm 2,3$

гемоглобина на 1–3 г/л. Через месяц общее число эритроцитов повысилось незначительно и составляло $3,1\text{--}4,7 \times 10^{12}/л$, в среднем же несколько выше исходного показателя — $4,4 \pm 0,3 \times 10^{12}/л$. Повышение уровня гемоглобина до $109,8 \pm 6,2$ г/л, MCV до $76,5 \pm 3,9$ пг и МСН до $24,7 \pm 2,5$ фл (табл. 1) свидетельствует об эффективности ферротерапии, аналогичной таковой при использовании других медикаментозных препаратов железа. Анализ исследуемых показателей крови через 2 месяца лечения показал их полную нормализацию. Количество эритроцитов у детей находилось в пределах $3,6\text{--}5,2 \times 10^{12}/л$, составляя в среднем $4,3 \pm 0,2 \times 10^{12}/л$. Уровень гемоглобина оставался невысоким у двух детей первого года жизни — 103 г/л, у остальных детей колебался в пределах от 111 до 128 г/л, в среднем $118 \pm 0,5$ г/л. Средний объем эритроцитов нормализовался у всех и, находясь в пределах 71–93 фл, составил в среднем $81,6 \pm 5,0$ фл. Гипохромия эритроцитов отсутствовала у всех детей, на что указывают колебания МСН в группе 23,0–33,0 пг, в среднем $28,0 \pm 2,3$ пг. Таким образом, в группе детей с ЖДС в виде ЛДЖ и легкой формы ЖДА у 42 пациентов из 44 наблюдалась полная нормализация показателей клинического анализа крови через 2 месяца применения специализированного продукта лечебно-профилактического питания при анемии «Сидерал капли». У двоих детей показатели гемоглобина находились в пределах возрастной субнормы. Сроки получения гематологического эффекта соответствуют таковым при использовании медикаментозных препаратов железа и обусловлены продолжительностью жизни эритроцитов и, соответственно, временем, необходимым для того, чтобы новые эритроциты, достаточно насыщенные гемоглобином в условиях коррекции железом, составили большую часть циркулирующих красных клеток крови [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Сидерал капли», являясь специализированным продуктом лечебно-профилактического питания при анемии, содержащим трехвалентное железо в липосомальной форме, нормализует показатели клинического анализа крови у детей с латентным дефицитом железа и легкой формой железоде-

фицитной анемии в сроки не менее двух месяцев от начала лечения. Это указывает на вероятный положительный эффект в отношении коррекции дефицита железа и позволяет рекомендовать назначение «Сидерала капли» детям раннего возраста в амбулаторных условиях с необходимым контролем эффективности ежемесячно до полного восстановления лабораторных показателей. Общая продолжительность использования «Сидерала капли», как и медикаментозных препаратов железа, определяется исходной тяжестью ЖДС и должна составлять по общепринятым показаниям не менее 2 месяцев для профилактики и не менее 3 месяцев для лечения легких форм железодефицитной анемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. – СПб.: Гиппократ, 2009. – 1044 с. [Alekseev NA. Hematology and immunology of the childhood. Saint Petersburg: Gippokrat; 2009. 1044 p. (In Russ.)]
2. Демихов В.Г. Диагностика и лечение анемии в XXI веке: Сборник материалов II Всероссийской конференции, Рязань 17–18 октября 2013 г. [Demikhov VG. Diagnostics and treatment of anemia in the 21st century. (Conference proceedings) The 2nd All-Russian Conference. Ryazan; 2013. (In Russ.)]
3. Детская гематология. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с. [Children's hematology: clinical recommendations. Ed by A.G. Rumyantseva, A.A. Maschana, E.V. Zhukovskoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 656 p. (In Russ.)]
4. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: Пособие для врачей / Под ред. А.Г. Румянцева, И.Н. Захаровой. – М., 2015. – 76 с. [Diagnostics and treatment of Fe-deficiency anemia in children and teenagers. Ed by A.G. Rumiantsev, I.N. Zakharova. Moscow; 2015. 76 p. (In Russ.)]
5. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с. [Pavlov AD, Morshchakova EF, Rumyantsev AG. Eritropoez, eritropoetin, zhelezo. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 304 p. (In Russ.)]

6. Пшеничная К.И., Жиленкова Ю.И. Дифференцированная оценка показателей обмена железа при гипохромных анемиях у детей // Педиатр. — 2016. — Т. 7. — № 1. — С. 27–31. [Pshenichnaya KI, Zhilenkova Yul. Differential assessment of indicators of Fe exchange in children with hypochromic anemia. *Pediatr*, 2016;7(1):27-31. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED7127-31.
7. Пшеничная К.И., Мельникова Т.А., Адамецкая Н.А., Бекмаматова Л.Г. Показатели депо железа у детей раннего возраста, рожденных матерями, получавшими адекватную ферротерапию // Актуальные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2014. [Pshenichnaya KI, Mel'nikova TA, Adametskaya NA, Bekmamatova LG. Indicators of Fe-storage in small children born by mothers who had received due Fe-therapy. (Conference proceedings) International Conference of Scientists and Practitioners. Perm; 2014. (In Russ.)]
8. Руководство по гематологии для практических врачей. Том IV. / Под ред. А.Г. Румянцева. – М., 2004. Manual on hematology for practitioners. Ed by A.G. Rumiantsev. Vol. 4. Moscow; 2004. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Ксения Ивановна Пшеничная — д-р мед. наук, профессор. Кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

Татьяна Николаевна Касаткина — канд. мед. наук, врач-педиатр, доцент, кафедра педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Ksenia I. Pshenichnaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

Tatyana N. Kasatkina — MD, PhD, pediatrician, Pediatrics Department. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.



ДИСФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

© Т.В. Брус, Н.В. Хайцев, А.А. Кравцова

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

Поступила в редакцию: 26.09.2016

Принята к печати: 05.12.2016

Представлен обзор на основе современных публикаций о влиянии обширных и глубоких ожогов на функции печени, а также о некоторых новых способах ее коррекции препаратами янтарной кислоты. Печень — основной орган-мишень при обширных ожоговых повреждениях. Проявления цитолитического и холестатического синдромов наблюдаются уже в первые сутки заболевания. С целью коррекции этих состояний необходима четкая схема инфузионной интенсивной терапии. При ожоговой болезни затруднительно добиться восстановления объема циркулирующей крови лишь инфузиями плазмозамещающих растворов. Нужны препараты, стабилизирующие нарушения обмена веществ и понижающие концентрацию провоспалительных цитокинов. Комплексная интенсивная терапия при ожогах должна также включать коррекцию энергопроизводства клеток без усиления транспорта кислорода. Субстратные антигипоксиканты используются с целью снижения потребности тканей в кислороде, стабилизации мембран клеток, а также снижения перекисного окисления липидов. К субстратным антигипоксикантам относятся препараты янтарной кислоты, обладающие дезинтоксикационным, антигипоксическим, антиоксидантным и гепатопротективным действием. Препараты модифицируют клеточное дыхание, компенсируют метаболический ацидоз, снижая концентрацию лактата, пирувата и цитрата, нормализуют содержание гистамина и серотонина, улучшают микроциркуляцию, не оказывая влияния на системную гемодинамику. Все эти эффекты являются патогенетически обоснованными при лечении пострадавших от ожогов. Данные о результатах применения препаратов янтарной кислоты при лечении пострадавших от обширных глубоких, критических и сверхкритических ожогов в различные периоды ожоговой болезни, их влияние на выраженность полиорганной дисфункции у таких пациентов, наличие гепатопротекторного эффекта представлены в единичных публикациях, выводы которых неоднозначны.

Ключевые слова: дисфункция печени; ожоговая болезнь; ремаксол; реамберин.

LIVER DYSFUNCTION IN PATHOGENESIS OF BURN DISEASE AND ITS CORRECTION WITH SUCCINATE-CONTAINING DRUGS

© T.V. Brus, N.V. Khaitsev, A.A. Kravtsova

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

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(4):132-141

Received: 26.09.2016

Accepted: 05.12.2016

Current information on the effects of extensive and deep burns upon the liver functions as well as some novel methods of its correction with succinic acid derivatives are reviewed. The liver is the main target organ for extensive burn injuries. Manifestations of cytolytic and cholestatic syndrome were observed already on the first days of the disease. To correct these conditions a comprehensive layout of the infusion of intensive therapy is needed. In burn disease it is impossible to restore the circulating blood volume only by infusion of plasma-substituting solutions. Thus, these cocktails must contain drugs, stabilizing metabolic disorders and reducing the concentration of proinflammatory cytokines. Complex intensive therapy in case of burns should also include correction of energy production within the cells without increasing oxygen transport. Substrate antihypoxic drugs are used in order to reduce the need of tissues for oxygen, stabilization of cell membranes and reduction of lipid peroxidation. Succinic acid is a substrate antihypoxic drug capable of detoxification, antihypoxic, antioxidant and hepatoprotective effects. Its derivatives modify cellular respiration, compensate for metabolic acidosis, re-

ducing lactate, pyruvate and citrate concentration, normalize histamine and serotonin concentration, improve microcirculation without affecting systemic hemodynamics. All of these effects are pathogenetically substantiated in the treatment of patients with burns. Data regarding the use of drugs on the basis of succinic acid in the treatment of patients with extensive deep burns, critical and supercritical burns during various periods of burn disease, their influence on the severity of multiple organ dysfunction in these patients, the presence of hepatoprotective effect are reported in a few of publications and their conclusions are so far ambiguous enough.

Keywords: liver dysfunction; burn disease; remaxol; reamberin.

Ожоги продолжают оставаться одним из наиболее социально значимых аспектов проблемы травматизма. Несмотря на прогресс комбустиологии и интенсивной терапии, результаты лечения такого контингента пострадавших остаются зачастую неудовлетворительными. Патогенетическое обоснование и разработка системы коррекции органной дисфункции у пострадавших от обширных глубоких ожоговых поражений являются актуальной задачей практической медицины.

Патофизиологические ответы, которые поступают непосредственно во время и сразу после ожога, влияют на долгосрочный результат у пациентов [26, 48]. Воспалительная реакция запускается сразу после ожога и продолжается в течение нескольких месяцев [26]. Она характеризуется гипердинамическим ответом с повышением температуры тела, потребления кислорода и глюкозы, производства углекислого газа, гликогенолиза, протеолиза и липолиза [27]. Этот процесс начинается на пятый день после травмы и продолжается до 24 месяцев, в результате чего происходит потеря мышечной массы, костной плотности и общее ожоговое истощение [27, 46, 48]. Гиперметаболический ответ связан с выраженным синтезом белков острой фазы в течение 8–12 недель после травмы [31, 38].

Глубокие ожоги приводят к значительным нарушениям функций печени, при этом уже в первые сутки регистрируются лабораторные признаки гепатоприивного синдрома [44].

Печень играет центральную роль как отдаленный орган-мишень вследствие «системного» воспалительного компонента ожоговой болезни. Пациенты, имеющие патологию печени до получения ожоговой травмы, в 2 раза чаще погибают по сравнению с пациентами, у которых не было патологии печени до травмы [47].

Тепловая травма приводит к повреждению печени несколькими путями: гипоперфузия, выделение провоспалительных цитокинов, отек, жировая дистрофия. В базе Американской ожоговой ассоциации повреждения печени находятся в списке топ-10 самых распространенных осложнений среди взрослых пациентов ожогового отделения [49]. Смертность от печеночной дисфункции составляет 3,5 % [24].

В недавней статье было показано увеличение печени и нарушение синтеза белка у детей с ожоговой болезнью, что коррелировало с размером ожога. АЛТ и АСТ в сыворотке пациентов были увеличены в два–четыре раза сразу после ожога и вернулись к норме к четвертой–шестой неделе [19, 38].

Ожог влияет на структуру и функцию почти каждого органа. Поэтому органная недостаточность (будь то один орган или несколько) является существенным фактором для выживаемости пациентов с обширными и глубокими ожогами [38]. Гиперметаболические процессы, воспалительная реакция, связанная с катаболизмом белков, деградацией аминокислот, резистентностью к инсулину, гипергликемией, а также липолизом, вносят существенный вклад в развитие органной недостаточности, в первую очередь печени [12, 34, 38].

В последних исследованиях по изучению влияния различных органов на формирование полиорганной недостаточности при ожоговой болезни было показано, что уровень общего билирубина выше 4 мг/дл является прогностически неблагоприятным для выживаемости пациентов с ожогами [18, 34, 41]. Метаболические, иммунные и воспалительные процессы в печени, синтез белков острой фазы имеют большое значение для восстановления организма после травмы [29, 31, 34]. Изменения в синтезе аминокислот в печени приводят к нарушениям транспортных процессов, что, в свою очередь, ведет к изменениям обмена веществ [29, 31, 34]. Результаты исследований свидетельствуют, что это непосредственно связано с органной недостаточностью [41]. Экспериментальные исследования показали, что ожог вызывает значительные изменения в эндоплазматической сети и митохондриях с истощением кальциевых запасов, приводящие к апоптозу гепатоцитов и внутриклеточному воспалению [33, 36].

Частота органных нарушений (одного или нескольких органов) при ожоговой болезни составляет 20 %. Нарушения функций печени и почек влекут за собой наиболее неблагоприятный исход. Сочетания нарушений трех и более органов всегда фатальны и не имеют терапевтического эффекта. Предполагается разработка маркеров для прогно-

зирования рисков у ожоговых пациентов для улучшения результатов лечения [41]. Таким образом, раннее выявление органной недостаточности и вмешательство необходимы для выздоровления пациентов после ожога.

Метаболизм печени как дезинтоксикационный орган имеет большое значение для выживания пациентов с критическими ожогами. Существуют доказательства того, что печень подвергается гипертрофии после обширной ожоговой травмы, однако сроки и продолжительность этого процесса неизвестны. Таким образом, своевременное лечение может обеспечить предотвращение или снижение осложнений, сопровождающих увеличение печени [19, 30].

Есть доказательства, что термическая травма индуцирует запрограммированную гибель гепатоцитов. Апоптоз характеризуется фрагментацией ДНК, разрушением мембраны и фагоцитозом разрушенных клеток без воспаления в отличие от некроза, который включает в себя набухание клетки, фрагментацию ДНК, случайную дегрануляцию лизосом, разрушение мембраны и экструзию клеточного содержимого в интерстиций. Это вызывает воспаление с миграцией воспалительных клеток и высвобождением цитокинов и свободных радикалов, что приводит к дальнейшему разрушению тканей. Так, некроз связан с гистологическими признаками воспаления, тогда как апоптоз — нет, и эти два процесса могут быть дифференцированы по морфологическим критериям. С помощью метода TUNEL для выявления апоптоза в эксперименте не было найдено никаких доказательств некроза в печени у обожженных крыс [30]. Таким образом, вероятно, тепловое повреждение вызывает апоптоз гепатоцитов. Несмотря на компенсационное увеличение количества гепатоцитов в ответ на активацию апоптоза, масса печени и концентрация белка значительно снижаются [30].

Механизмы, посредством которых ожог индуцирует апоптоз гепатоцитов, до конца не ясны. Было высказано предположение, что это может быть вызвано ишемией органа. Кроме того, ишемия вызывает апоптоз эритроцитов при обширных ожогах. После термической травмы скорость кровотока в кишечнике уменьшается почти на 60 % от исходного уровня и остается сниженной около 4 ч. Можно предположить, что скорость кровотока в печени тоже замедляется, тем самым вызывая запрограммированную гибель гепатоцитов. Кроме того, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли, были описаны в качестве сигнала апоптоза [20, 21]. Таким образом, можно предположить два возможных механизма индукции

апоптоза: ишемия и высокий уровень провоспалительных цитокинов [35, 37, 39, 40].

Кроме показателей повышения апоптоза гепатоцитов и их пролиферации, есть еще свидетельства того, что тепловое повреждение приводит к нарушению функций печени. У крыс сывороточный АСТ и АЛТ значительно увеличились после ожога по сравнению с контрольной группой [30]. Было отмечено, что концентрация в сыворотке АСТ и АЛТ достигла своего пика в течение первого дня после ожога. Однако все ферменты вернулись к базовой линии между 5-м и 7-м днем после ожога. Это повреждение печени может быть связано с отеком тканей. В ходе исследований было установлено, что вес печени и отношение массы печени к телу значительно увеличились [30]. Так как общая концентрация белка в печени значительно снизилась, можно предположить, что гепатомегалия связана с отеком тканей, а не с увеличением числа гепатоцитов или уровнем белка [30].

Таким образом, ожог вызывает запрограммированную клеточную гибель гепатоцитов с сопутствующим увеличением их пролиферации. Несмотря на повышенный уровень регуляции пролиферации гепатоцитов, содержание белка в печени было снижено после термической травмы.

Жировая дистрофия — очень частая находка, как правило, является обратимой. Тем не менее было показано, что жировая дистрофия связана с повышенной бактериальной транслокацией, печеночной недостаточностью и эндотоксемией, разграничивая решающую роль печени в ответ на термическую травму [15]. Степень и продолжительность увеличения печени и связанные с этим функциональные изменения, однако, не известны.

Степень дисфункции печени и ее морфологические изменения коррелируют с площадью ожоговой поверхности. Это означает, что чем больше ожог, тем больше дисфункция и гепатомегалия [38]. В эксперименте на крысах было показано, что вес печени по отношению к массе тела значительно вырос на 2-е сутки после ожога [38]. Поскольку концентрация белка в печени значительно снизилась, можно предположить, что увеличение массы печени вызвано образованием отека, а не увеличением количества гепатоцитов или уровня белка [38].

Как было показано в эксперименте, наблюдается повышение уровня ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крыс в течение 4–6 недель после ожога, что указывает на то, что печень повреждается сразу после ожога [38]. Уровень билирубина увеличился только через 2 недели после ожога. Это говорит о том, что он не является важным маркером для оценки степени повреждения печени в данном случае [38].

Механизмы внутрипеченочного холестаза связаны с ухудшением транспорта желчных кислот и органических ионов внутри гепатоцитов. Это, скорее всего, обусловлено снижением транспортных белков. В ходе исследований [22, 32] было выяснено, что уменьшение количества транспортных белков связано со снижением желчных кислот, что приводит к увеличению внутрипеченочных повреждений.

В ходе исследования на протяжении 12 месяцев были получены данные о том, что белки острой фазы активно синтезируются в период 6–9 месяцев после травмы, в то же время снижается концентрация и собственных белков печени. Повышение ферментов АЛТ и АСТ наблюдается в течение 4 недель, после чего возвращается к нормальному состоянию. Эти данные позволяют предположить, что в ответ на термическую травму гепатоциты подвергаются апоптозу и некрозу, также снижается синтез белка и печеночный метаболизм. Это длится от 4 до 6 недель, затем печень регенерирует. Однако синтез белков острой фазы и нарушения обмена длится еще в течение 12 месяцев, и потребность в белке приводит к гепатомегалии и отеку [38].

Поскольку интенсивная терапия присутствует только в первые 7 дней после ожога, отек печени вызван не гиперволемией. В недавнем исследовании при вскрытиях было обнаружено, что гепатомегалия главным образом обусловлена увеличением внутрипеченочного жира и гипертрофией гепатоцитов [18]. Гипертрофия, в свою очередь, вызвана увеличением внутрипеченочного отека [18]. На основании этих исследований можно сделать вывод, что лечение должно быть направлено на предотвращение гепатомегалии и стабилизацию ее функций, что приведет к снижению сопутствующих осложнений.

В 2013 году было проведено исследование, целью которого было определение влияния голода на метаболический ответ печени при обширном ожоге у крыс. Было установлено, что глюконеогенез, гликогенолиз и окисление жирных кислот одинаково активны в контрольной и опытной группах. Однако в группе голодавших животных было значительно увеличено поглощение глицина, глутамина, аргинина и метионина. В целом основным субстратом для глюконеогенеза являются аминокислоты, в частности глутамин и аргинин. Обе эти аминокислоты, как сообщалось, являются «условно-незаменимыми» при ожоговой травме [23, 51, 52].

Таким образом, стратегии, которые поддерживают или повышают уровень глюкозы, должны быть использованы после ожоговой травмы [45]. Предыдущие исследования сообщали о реакции изолированной перфузии печени, аналогичной в данном исследовании [16, 17, 42, 43].

Типичный ответ на тяжелую ожоговую травму включает разрушение белка скелетных мышц и использование высвобожденных аминокислот для глюконеогенеза в печени. Как следствие, происходит гепатомегалия.

Это также согласуется с предыдущими результатами об увеличении транспортеров аминокислот глутамин и аргинин в печени [16, 50].

За последние два десятилетия наибольший прогресс в лечении больных с обширными ожогами был достигнут при хирургическом подходе: иссечение поврежденных тканей и скорейшее закрытие дефекта аутологичной кожей (если это возможно) или аллогенной, или искусственной кожей [27]. Этот подход благоприятно сказывается на заболеваемости и снижении смертности от глубоких ожогов и уменьшает многие осложнения от этих травм. Однако, несмотря на это, успех в излечении пациентов зависит от многих стойких угроз, таких как гиперметаболизм, преобладание катаболических процессов после травмы, и эти риски нуждаются в дальнейших исследованиях. Гиперметаболический ответ на термическую травму у взрослых с площадью ожоговой поверхности 25 % колеблется между 118 и 210 % [25]. У пациентов с ожоговой площадью более 40 % гиперметаболизм достигает 180 %.

Сразу после термической травмы потребление кислорода, толерантность к глюкозе, сердечный выброс снижены, что характерно для шокового состояния. В следующие 5 дней после поражения потребление кислорода, частота дыхания, производство двуокси углерода, частота сердечных сокращений, сердечный выброс, катаболизм белков, жиров и гликогена постепенно нарастают. Потребление кислорода органами зависит от разницы в его концентрации в артериальной и венозной крови.

Печень и мышцы являются основными тканями, которые нуждаются в увеличении потребления кислорода. На клеточном уровне у здоровых людей 90 % расхода кислорода происходит в митохондриях, из которых 70 % связано с образованием АТФ, 20 % не связано. Стоит отметить, что увеличение производства энергии после травмы коррелирует с окислением субстрата. Расчеты показывают, что около 22–23 ккал, образующихся при окислении субстрата, могут заменить 1 моль АТФ у ожоговых больных [27].

Печень выполняет ряд сложных физиологических функций, включая обмен липидов, белков и углеводов, а также синтез желчи и мочевины. Хорошо известно, что в ответ на серьезное повреждение и другие стрессовые факторы в печени наблюдается увеличение регуляции метаболизма глюкозы, жирных кислот и аминокислот [16]. В ходе

исследований было обнаружено, что в результате ожогового повреждения в печени происходит увеличение глюконеогенеза из лактата и вовлечение пирувата в оксалоацетатный бассейн. Кроме того, отмечено повышение активности экспрессии генов, участвующих в образовании мочевины, некоторых аминокислот, глюконеогенезе [43].

Согласно исследованиям, проведенным в 2010 году, выраженность глюконеогенеза зависит от площади ожогового поражения. Так, у крыс с общей ожоговой поверхностью 20 % глюконеогенез несколько снизился, у другой группы с ожоговой поверхностью 40 % увеличился глюконеогенез и синтез аминокислот, участвующих в окислительном фосфорилировании [28]. Это показывает, что характер метаболического ответа печени зависит от площади ожогового повреждения. Так, для получения ожоговой площади 20 % производили спинальный ожог, для получения 40 % ожоговой поверхности производили спинальный и вентральный ожог. Параметры оксигенации в ожоговой группе с меньшей площадью повреждения были очень близки к контрольной группе, в то время как они существенно изменялись в группе с большей площадью повреждения. В последней поглощение кислорода и производство углекислого газа было увеличено на 50–60 % по сравнению с контролем и группой с 20 % ожогом.

При таких критических состояниях, как ожоговая травма, в тканях большинства жизнеобеспечивающих органов преобладают процессы окисления, «окислительный стресс» [14]. Основные механизмы его возникновения — это интоксикация, ишемия, инфицирование. На фоне ожоговой болезни при повышении проницаемости сосудистой стенки и выходе плазмы в интерстициальное пространство формируется централизация кровообращения. Это обеспечивает адекватный приток крови к приоритетным органам в условиях стресса (головной мозг, легкие, сердце), что вызывает нарушение регионарного кровотока. Гипоксия периферических тканей приводит к активации анаэробного гликолиза и образованию активных форм кислорода. Эти реакции сопровождаются высвобождением продуктов перекисного окисления липидов, которые не могут нейтрализоваться в условиях критического состояния организма. Также способствует усугублению окислительного стресса микробный компонент, так как в ответ на попадание в кровоток липополисахаридов микробных стенок активируются нейтрофилы, макрофаги с образованием активных форм кислорода. В этой связи представляет интерес возможность использования препарата реамберин для воздействия на патогенетические механизмы, так как

в последнее время стало известно, что этот препарат обладает антиоксидантным, антигипоксантичным, мембраностабилизирующим действием [2]. Это позволит значительно улучшить результаты лечения больных с тяжелой термической травмой.

Янтарная кислота, входящая в состав и являющаяся активным действующим веществом препаратов реамберин, ремаксол, является универсальным промежуточным метаболитом. В организме она диссоциирована и присутствует в виде аниона — сукцината. Окисление сукцината является обязательным условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот. При экзогенном введении янтарной кислоты в первую очередь ускоряются реакции цикла трикарбоновых кислот и снижаются уровни лактата и цитрата. Непосредственно при введении сукцината может регистрироваться повышение пирувата, косвенно свидетельствующее о снижении скорости анаэробного гликолиза. В экспериментах *in vivo* показано, что применение янтарной кислоты приводило к увеличению потребления кислорода тканями и увеличению продукции углекислого газа и тепла.

При недостаточной продукции янтарной кислоты происходят торможение цикла Кребса и активация анаэробного гликолиза. Восстановление процессов энергетического обмена начинает зависеть от экзогенного поступления сукцината. Таким образом, при восстановлении уровня янтарной кислоты возрастает уровень эндогенного НАД, от которого зависит скорость протекания начальных реакций цикла трикарбоновых кислот. К противогипоксическим эффектам сукцината относят стимуляцию сукцинатоксидазного окисления янтарной кислоты с восстановлением ее потребления в дыхательной цепи митохондрий и возрастанием активности антиоксидантной функции глутатиона, а также стимуляцией белкового обмена. Эти эффекты определяют ведущую роль сукцината среди всех субстратных антигипоксантов.

Развивающаяся при ожоговой болезни гипоксия является причиной накопления продуктов обмена, приводя к эндотоксикозу, который является патофизиологической основой тяжелого критического состояния. Также поступающие извне микробные агенты обуславливают нарушение всех звеньев метаболизма и транспорта кислорода, что определяет необходимость дальнейшего изучения антигипоксантов и их последующее практическое применение.

При хронической эндогенной интоксикации, характерной для ожоговой болезни, возрастает скорость окисления субстратов цикла трикарбоновых кислот. Поддержание уровня интермедиатов явля-

ется необходимым для поддержания темпов энергообразования, соответствующих потребностям организма в стрессовой ситуации.

Высокая скорость протекания метаболических реакций в печени (в покое составляет 30 % энергопроизводства во всем организме) подразумевает ее уязвимость при развитии гипоксии. Гепатотропность препаратов, содержащих янтарную кислоту, является одной из причин коррекции эндогенной интоксикации при интенсивной терапии критических состояний.

Таким образом, в основе лечебно-профилактического действия янтарной кислоты лежит ее влияние на клеточное дыхание, систему перекисного окисления липидов, антиоксидантного статуса, синтез белков. При этом результат зависит от дозы препарата, режима его введения и исходного состояния организма.

С целью изучения свойств реамберина как метаболического корректора окислительного стресса в 2006 году было проведено клиническое исследование на базе отделения реанимации и интенсивной терапии Республиканского ожогового центра (Белоруссия). В группы не включались пациенты в состоянии ожогового шока. Пациенты были разделены на две клинические группы: в первую группу вошли пациенты, которым в интенсивную терапию вводили препарат янтарной кислоты — реамберин, во вторую группу — пациенты, не получавшие во время комплексной инфузионной терапии реамберин.

У ожоговых больных первой и второй клинических групп отмечалось достоверное увеличение в плазме крови первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов уже на третьи сутки после повреждения. Сравнение этих показателей на фоне терапии без и с применением реамберина на 5-е, 7-е сутки показало существенную разницу. У больных второй группы, не получавших реамберин, наблюдался существенный рост диенкетонов на 30 %, диенконъюгатов на 64 %. У больных первой группы, получавших реамберин, наоборот, произошло снижение диенконъюгатов на 12 % и диенкетонов на 83 %. Эти данные свидетельствуют о том, что реамберин способствует нормализации процесса перекисного окисления липидов.

В 2013 году было проведено экспериментальное исследование с участием 120 крыс, которые были разделены на две группы — контроль (получали плацебо) и эксперимент (вводили препарат янтарной кислоты, реамберин) — после ожога 20 % от площади тела. Было установлено, что летальность у крыс с 20 % ожоговой поверхности составила около 60 %. Инфузия реамберина 10 мл/кг позволила

сократить летальность до 33 %, 30 мл/кг — до 29 %. Из этого следует, что включение в интенсивную терапию начального этапа ожоговой болезни препаратов, содержащих янтарную кислоту, повышает выживаемость обожженных крыс.

Введение препарата, содержащего в качестве активного компонента янтарную кислоту, способствовало снижению количества поврежденных гепатоцитов, имеющих признаки жировой дистрофии. Через 24 часа после ожога на фоне инфузии реамберина зерна гликогена и липидные гранулы оказались меньше, чем в группе, которая получала физиологический раствор. Ко вторым суткам в клетках печени отмечаются адаптивно-компенсаторные реакции. В просвете синусов найдено большое количество звездчатых макрофагов, содержащих фрагменты клеток крови и погибшие гепатоциты. Об активации иммунных процессов говорят контакты звездчатых клеток с мигрирующими лимфоцитами. Свидетельством гепатопротективного действия реамберина являются данные гистологического исследования — повышение числа интактных гепатоцитов, уменьшение количества гепатоцитов, подвергшихся жировой и белковой дистрофии.

В 2012 году было проведено исследование, подтверждающее антигипоксическую оценку реамберина. У 12 пациентов, имеющих 30–60 % ожоговой поверхности, находящихся в стадии септикотоксемии, изучали цитотоксическую активность сыворотки крови (определяли содержание в сыворотке продуктов перекисного окисления липидов) [3, 13], образование активных форм кислорода (по содержанию ТБК-активных продуктов в сыворотке крови), состояние антиоксидантной системы (по активности супероксиддисмутазы), функциональную активность нейтрофилов.

При исследовании эффективности препарата было установлено уменьшение содержания продуктов перекисного окисления липидов по сравнению с исходным в 2,02 раза, ТБК-активных продуктов — на 25 %, но эти значения превышали таковые у здоровых лиц. Также отмечалось увеличение супероксиддисмутазной активности в 1,3 раза, которая приближалась к уровню у здоровых лиц.

Полученные результаты свидетельствуют об активации перекисного окисления липидов при условном недостатке ферментов антиоксидантной системы.

При недостаточном синтезе супероксиддисмутазы оксид азота вступает во взаимодействие с супероксидными анионами, что приводит к образованию пероксинитритов. Оксид азота воздействует на клетки-мишени, регулирует тонус сосудов путем активации синтеза циклического гуанилатмонофос-

фата. Пероксинитриты, в свою очередь, обладают мощным вазоконстрикторным и цитотоксическим действием.

При исследовании цитотоксической активности сыворотки обнаружено, что токсические свойства цельной плазмы обусловлены накоплением в кровеносном русле токсинов с молекулами средних размеров (10–200 нм). Они распределяются в токсинесущей фракции альбуминов плазмы крови, что обуславливает декомпенсацию детоксикационной способности альбумина у пострадавших от обширных ожогов.

Из-за накопления в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов, способных повреждать лейкоциты, возникает декомпенсация функции фагоцитов. Вследствие дисфункции ферментов нейтрофилов и макрофагов, нарушения фагоцитоза эти клетки становятся источником вторичной интоксикации в последующие периоды ожоговой болезни. Применение реамберина способствовало снижению цитотоксической активности в 1,14 раза. Это обусловлено снижением повреждающего потенциала фракции токсинов 10–200 нм.

Кроме того, применение реамберина способствовало сохранению фагоцитирующей функции на уровне субкомпенсации.

Применение препарата реамберин у пострадавших с обширными ожогами в стадии септикотоксемии способствует уменьшению тяжести эндотоксикоза и увеличению факторов антиинфекционной защиты, что позволяет снизить риск возникновения системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной недостаточности [8].

Таким образом, реамберин повышает выживаемость экспериментальных животных на 22–31,7 %. Терапия реамберинотом позволяет предотвратить повреждение «критических органов» (печени, почек, сердца) и развитие грубых нарушений гемодинамики, кислотно-основного состава крови, что благоприятствует активации механизмов срочной адаптации организма [6].

К препаратам, обладающим антигипоксическим и антиоксидантным действием, относится ремаксол. Это гепатопротектор, который стимулирует синтез эндогенного адеметионина, что усиливает анаэробный гликолиз и обеспечивает доставку восстановленного НАД, уменьшая проявления жировой дистрофии гепатоцитов [11]. Активный компонент этого препарата — янтарная кислота — элемент пятой и шестой реакций цикла трикарбоновых кислот, является универсальным энергообеспечивающим субстратом [1]. Сукцинат позволяет увеличить мощность энергообразования в сотни раз по сравнению с другими системами организма [4, 10]. Были про-

ведены экспериментальные исследования на примере обтурационной желтухи у крыс, подтверждающие гепатопротективное действие ремаксолола [9], а также на примере уровня глутатионпероксидазы и каталазы был доказан антиоксидантный эффект ремаксолола [7]. Клинические исследования ремаксолола у пациентов с циррозом печени доказали положительное его влияние на биохимические показатели: зафиксировали снижение АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, ГГТН и ЩФ, что коррелировало с улучшением клинического течения заболевания [5]. Помимо янтарной кислоты в состав ремаксолола входят метионин, никотинамид, рибоксин, хлориды калия, натрия и магния.

Результаты экспериментального исследования 2011 года, проведенные на основе токсикоза, вызванного цисплатином, подтвердили предшествующие данные о гепатопротективном действии ремаксолола и показали его гемато- и нефропротекторные действия, что доказывает детоксицирующую активность препарата [2].

Таким образом, результаты оценки динамики изменений биохимических показателей сыворотки крови, гистологических и морфологических параметров, характеризующих работу печени при ожоговой болезни и влиянии на них препаратов янтарной кислоты, позволяют говорить об гепатопротективных и дезинтоксикационных эффектах препаратов, содержащих янтарную кислоту, при обширном ожоге. Можно сделать вывод, что инфузии метаболических корректоров на основе янтарной кислоты, обладающих способностью купировать типовые патологические процессы, являются патогенетически обоснованными для повышения эффективности терапии ожоговой болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. — СПб.: Тактик-Студио, 2010. [Afanas'ev VV, Luk'yanova IYu. Osobennosti primeneniya tsitoflavina v sovremennoy klinicheskoy praktike. Saint Petersburg: Taktik-Studio; 2010. (In Russ.)]
2. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Александрова Л.Н., и др. Оценка детоксицирующего действия препарата «Ремаксол» на модели токсикоза, индуцированного цисплатином // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — Т. 74. — № 3. — С. 26–31. [Bezborodova OA, Nemtsova ER, Aleksandrova LN, et al. Otsenka detoksitsiruyushchego deystviya preparata "Remaksol" na modeli toksikoza, indutsirovannogo tsisplastinom. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011;74(3):26-31. (In Russ.)]

3. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралло-видного нефролитиаза // Профилактическая и клиническая медицина. — 2009. — № 4. — С. 183–186. [Vasil'ev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiazha. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2009;(4):183-186. (In Russ.)]
4. Воробьева В.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д., Прошин С.Н. Защитные эффекты антигипоксантов метапрота и этомерзола в модели интоксикации этиленгликолем // Педиатр. — 2015. — Т. 6. — № 6. — С. 59–65. [Vorob'yeva VV, Zarubina IV, Shabanov PD, Proshin SN. Protective effects of antihypoxic substances of metaprot and etomerzol in model ethylene glycol intoxication. *Pediatr*. 2015;6(6):59-65. (In Russ.)]
5. Заричавский М.Ф., Каменский Е.Д., Мурагатов И.Н. Оценка эффективности применения ремаксоло у больных циррозом печени // Хирургия. — 2013. — № 3. — С. 79–82. [Zarichavskiy MF, Kamenskiy ED, Muragatov IN. Otsenka effektivnosti primeneniya remaksola u bol'nykh tsirrozmom pecheni. *Khirurgiya*. 2013;(3):79-82. (In Russ.)]
6. Зиновьев Е.В., Нестеров Ю.В., Лагвилава Т.О. Экспериментальная оценка влияния реамберина и цитофлавина на течение и исходы ожоговой болезни // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — Т. 76. — № 4. — С. 39–44. [Zinov'ev EV, Nesterov YuV, Lagvilava TO. Eksperimental'naya otsenka vliyaniya reamberina i tsi-toflavina na techenie i iskhody ozhogovoy bolezni. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(4):39-44. (In Russ.)]
7. Коваленко А.Л., Власов Т.Д., Чефу С.Г., Смирнова Н.Г. Влияние инфузионного гепатопротектора ремаксол на функцию печени крыс на модели обтурационной желтухи // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — № 9. — С. 24–27. [Kovalenko AL, Vlasov TD, Chefu SG, Smirnova NG. Vliyanie infuzionnogo gepatoprotektora remaksol na funktsiyu pecheni krys na modeli obturatsionnoy zheltukhi. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010;(9):24-27. (In Russ.)]
8. Козинец Г.П., Осадчая О.И., Цыганков В.П., и др. Коррекция метаболической гипоксии у пострадавших с тяжелой термической травмой в стадии ожоговой септикотоксемии // Клиническая хирургия. — 2012. — № 12. — С. 38–42. [Kozinets GP, Osadchaya OI, Tsygankov VP, et al. Korrektsiya metabolicheskoy gipoksii u postradavshikh s tyazheloy termicheskoy travmoy v stadii ozhogovoy septikotoksemii. *Klinicheskaya khirurgiya*. 2012;(12):38-42. (In Russ.)]
9. Сарвилина И.В. Разработка индивидуальных режимов дозирования реамберина // Вест. Санкт-Петербургской гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. — 2006. — № 1. — С. 94–101. [Sarvilina IV. Razrabotka individual'nykh rezhimov dozirovaniya reamberina. *Vest. Sankt-Peterburgskoy gos. med. akad. im. I.I. Mechnikova*. 2006;1:94-101. (In Russ.)]
10. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., и др. Гепатопротективная активность Ремаксоло при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) // Клин. мед. — 2010. — № 1. — С. 62–66. [Sologub TV, Goryacheva LG, Sukhanov DS, et al. Gepatoprotektivnaya aktivnost' Remaksola pri khronicheskikh porazheniyakh pecheni (materialy mnogotsentrovogo randomizirovannogo platsebo-kontroliruемого issledovaniya). *Klin med*. 2010;(1):62-66. (In Russ.)]
11. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами // Рос. мед. журн. — 2009. — № 6. — С. 22–25. [Sukhanov DS, Ivanov AK, Romantsov MG, Kovalenko AL. Lechenie gepatotoksicheskikh oslozhneniy protivotuberkuleznoy terapii suksinat-soderzhashchimi preparatami. *Ros med zhurn*. 2009;(6):22-25. (In Russ.)]
12. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. — 2012. — № 4. — С. 30–33. [Tagirov NS, Nazarov TKh, Vasil'ev AG, et al. Opyt primeneniya chreskozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012;(4):30-33. (In Russ.)]
13. Цыган Н.В., Трашков А.П., Васильев А.Г., и др. Нейропротекция усиливает нейротрофические механизмы, предотвращая повреждение нейронов и нейроглии при гипоксии мозга // Российские биомедицинские исследования. — 2016. — Т. 1. — № 1. — С. 30–39. [Tsygan NV, Trashkov AP, Vasiliev AG, et al. Neuroprotection boosts neurotrophic mechanisms preventing damage of neurons and neuroglia in case of cerebral hypoxia. *Russian Biomedical Research*. 2016;1(1):30-39. (In Russ.)]
14. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патология иммунной системы: Учебное пособие. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2014. — 664 с. [Churilov LP, Vasil'ev AG. Patofiziologiya immunnoy sistemy: Uchebnoe posobie. Saint Petersburg: FOLIANT; 2014. 664 p. (In Russ.)]
15. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezinski MA, et al. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to

- metformin. *Cell Cycle*. 2015;14(1):46-55. doi: 10.4161/15384101.2014.973308.
16. Banta S, Vemula M, Yokoyama T, et al. Contribution of gene expression to metabolic fluxes in hypermetabolic livers induced through burn injury and cecal ligation and puncture in rats. *Biotechnol. Bioeng.* 2007;97:118-137. doi: 10.1002/bit.21200.
 17. Banta S, Yokoyama T, Berthiaume F, Yarmush ML. Effects of dehydroepiandrosterone administration on rat hepatic metabolism following thermal injury. *J Surg Res.* 2005;127:93-105. doi: 10.1016/j.jss.2005.01.001.
 18. Barrow RE, Hawkins HK, Aarsland A, et al. Identification of factors contributing to hepatomegaly in severely burned children. *Shock*. 2005;24:523-528. doi: 10.1097/01.shk.0000187981.78901.ee.
 19. Barrow RE, Mlcak R, Barrow LN, Hawkins HK. Increased liver weights in severely burned children: comparison of ultrasound and autopsy measurements. *Burns*. 2004;30:565-568. doi: 10.1016/j.burns.2004.01.027.
 20. Billich A, Bornancin F, Mechtcheriakova D, et al. Basal and induced sphingosine kinase 1 activity in A549 carcinoma cells: function in cell survival and IL-1beta and TNF-alpha induced production of inflammatory mediators. *Cell Signal*. 2005;17:1203-1217. doi: 10.1016/j.cellsig.2004.12.005.
 21. Boyen GB, Steinkamp M, Geerling I, et al. Proinflammatory cytokines induce neurotrophic factor expression in enteric glia: a key to the regulation of epithelial apoptosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:346-354. doi: 10.1097/01.MIB.0000219350.72483.44.
 22. Bolder U, Jeschke MG, Landmann L, et al. Heat stress enhances recovery of hepatocyte bile acid and organic anion transporters in endotoxemic rats by multiple mechanisms. *Cell Stress Chaperones*. 2006;11:89-100. doi: 10.1379/CSC-143R.1.
 23. Chen CL, Fei Z, Carter EA, et al. Metabolic fate of extrahepatic arginine in liver after burn injury. *Metabolism*. 2003;52:1232-1239. doi: 10.1016/S0026-0495(03)00282-8.
 24. Cumming J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. Objective estimates of the incidence and consequences of multiple organ dysfunction and sepsis after burn trauma. *J Trauma*. 2001;50:510-5. doi: 10.1097/00005373-200103000-00016.
 25. Dickerson RN, Gervasio JM, Riley ML. Accuracy of predictive methods to estimate resting energy expenditure of thermally-injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26:17-29. doi: 10.1177/014860710202600117.
 26. Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients. *Shock*. 2006;26:13-19. doi: 10.1097/01.shk.0000223120.26394.7d.
 27. Herndon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet*. 2004;363:1895-1902. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16360-5.
 28. Izamis M-L, Sharma N, Uygun B, et al. *In situ* metabolic flux analysis to quantify the liver metabolic response to experimental burn injury. *Biotechnology and Bioengineering*. 2011;108(4):839-852. doi: 10.1002/bit.22998.
 29. Jeschke MG. The hepatic response to thermal injury: is the liver important for postburn outcomes. *Mol Med*. 2009;15:337-351. doi: 10.2119/molmed.2009.00005.
 30. Jeschke MG, Aili Low JF, Spies M, et al. Gastrointestinal and liver physiology. *American Journal of Physiology*. 2001;280.
 31. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Arch Surg*. 2004;139:641-647. doi: 10.1001/archsurg.139.6.641.
 32. Jeschke MG, Bolder U, Chung DH, et al. Gut mucosal homeostasis and cellular mediators after severe thermal trauma, the effect of insulin-like growth factor-I in combination with insulin-like growth factor binding protein-3. *Endocrinology*. 2006.
 33. Jeschke MG, Gauglitz GG, Song J. Calcium and ER stress mediate hepatic apoptosis after burn injury. *J Cell Mol Med*. 2009;13:1857-1865. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00644.x.
 34. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008;248:387-401. doi: 10.1097/sla.0b013e3181856241.
 35. Jeschke MG, Einspanier R, Klein D, Jauch KW. Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. *Mol Med*. 2002;8:443-450.
 36. Jeschke MG, Finnerty CC, Herndon DN. Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response. *Ann Surg*. 2012;255:370-378. doi: 10.1097/SLA.0b013e31823e76e7.
 37. Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg*. 2004;239:553-560. doi: 10.1097/01.sla.0000118569.10289.ad.
 38. Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Herndon DN. Changes in liver function and size after a severe thermal injury. *Clinical Aspects*. 2007;28(2):172-177. doi: 10.1097/shk.0b013e318047b9e2.
 39. Jeschke MG, Rensing H, Klein D, et al. Insulin prevents liver damage and preserves liver function in lipopolysaccharide-induced endotoxemic rats. *J Hepatol*. 2005;42:870-879. doi: 10.1016/j.jhep.2004.12.036.

40. Klein D, Einspanier R, Bolder U, Jeschke MG. Differences in the hepatic signal transcription pathway and cytokine expression between thermal injury and sepsis. *Shock*. 2003;20:536-543. doi: 10.1097/01.shk.0000093345.68755.98.
41. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Shahrokhi S. Occurrence of multiorgan dysfunction in pediatric burn patients – incidence and clinical. *Ann Surg*. 2014;259(2):381-387. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828c4d04.
42. Lee K, Berthiaume F, Stephanopoulos GN, Yarmush ML. Profiling of dynamic changes in hypermetabolic livers. *Biotechnol Bioeng*. 2003;83:400-415. doi: 10.1002/bit.10682.
43. Lee K, Berthiaume F, Stephanopoulos GN, et al. Metabolic flux analysis of post-burn hepatic hypermetabolism. *Metabol Eng*. 2000;2:312-327. doi: 10.1006/mben.2000.0160.
44. Nugent N, McCormick PA, Orr DJA. Severe acute hepatitis in a burns patient. *Burns*. 2004;30(6):610-611. doi: 10.1016/j.burns.2004.03.003.
45. Orman MA, Ierapetritou MG, Androulakis IP, Berthiaume F. Effect of fasting on the metabolic response of liver to experimental burn injury. *PLoS ONE*. 2013;8(2):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0054825.
46. Pereira C, Murphy K, Jeschke M. Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37:1948-1961. doi: 10.1016/j.biocel.2005.05.009.
47. Price LA, Thombs B, Chen CL, Milner SM. Liver disease in burn injury: evidence from a national sample of 31,338 adult patients. *J Burns Wounds*. 2007;7:e1.
48. Przkora R, Barrow RE, Jeschke MG. Body composition changes with time in pediatric burn patients. *J Trauma*. 2006;60:968-971. doi: 10.1097/01.ta.0000214580.27501.19.
49. Steinvall I, Fredrikson M, Bak Z, Sjöberg F. Incidence of early burn-induced effects on liver function as reflected by the plasma disappearance rate of indocyanine green: A prospective descriptive cohort study. *Burns*. 2012;38:214-224. doi: 10.1016/j.burns.2011.08.017.
50. Vemula M, Berthiaume F, Jayaraman A, Yarmush ML. Expression profiling analysis of the metabolic and inflammatory changes following burn injury in rats. *Physiol Genomics*. 2004;18:87-98. doi: 10.1152/physiolgenomics.00189.2003.
51. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr*. 2001;131:2541-2550.
52. Yu YM, Ryan CM, Castillo L, et al. Arginine and ornithine kinetics in severely burned patients: increased rate of arginine disposal. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:509-517.

◆ Информация об авторах

Татьяна Викторовна Брус — аспирант, кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bant.90@mail.ru.

Николай Валентинович Хайцев — д-р биол. наук, профессор. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Алефтина Алексеевна Кравцова — канд. биол. наук, доцент. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Tatiana V. Brus — Postgraduate Student, Department of Pathologic Physiology Courses Immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: bant.90@mail.ru.

Nikolay V. Khaytsev — MD, PhD in Biological sciences, Professor, Department of Pathologic Physiology Courses Immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Aleftina A. Kravtsova — PhD, Associate Professor, Department of Pathologic Physiology Courses Immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

ПОЛНОЭКЗОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ: ПРИНЦИПЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

© Е.Н. Суспицын, В.И. Тюрин, Е.Н. Имянитов, А.П. Соколенко

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

Поступила в редакцию: 19.10.2016

Принята к печати: 02.12.2016

Диагностика заболеваний генетической природы нередко представляет непростую задачу. В частности, многие болезни встречаются с настолько низкой частотой, что далеко не все врачи знакомы с их клиническими проявлениями. Кроме того, даже если предварительный диагноз удастся установить, поиск патогенных мутаций может быть крайне затруднен вследствие высокой генетической гетерогенности; более того, во многих случаях первичный дефект неизвестен. Недавно разработанные технологии высокопроизводительного секвенирования (секвенирования нового поколения, Next Generation Sequencing, или NGS) позволяют преодолеть эти трудности. Если ранее генетическое тестирование сводилось к расшифровке последовательности одного или в лучшем случае нескольких генов, в настоящее время появилась возможность широкомасштабного анализа генетической информации. Одной из наиболее популярных разновидностей NGS является полноэкзомное секвенирование (ПЭС), позволяющее одновременно расшифровать структуру кодирующих последовательностей (экзонов) всех известных генов. Поскольку большинство патогенных мутаций затрагивает именно экзоны, такой подход открывает блестящие перспективы в области ДНК-диагностики наследственных заболеваний. Несмотря на то, что технология ПЭС существует всего несколько лет, ее использование позволило выяснить причины более 150 генетических синдромов. В настоящем обзоре обсуждаются общие принципы полноэкзомного секвенирования, а также основные направления применения данной технологии в медицине.

Ключевые слова: полноэкзомное секвенирование; мутации; редкие заболевания.

WHOLE EXOME SEQUENCING: PRINCIPLES AND DIAGNOSTIC CAPABILITIES

© E.N. Suspitsin, V.I. Tyurin, E.N. Imyanitov, A.P. Sokolenko

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

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(4):142-146

Received: 19.10.2016

Accepted: 02.12.2016

Diagnostics of genetic diseases in clinical routine often presents a challenge. In particular, most of hereditary diseases are exceptionally rare and therefore unfamiliar to practicing physicians. Furthermore, even if the diagnosis of a particular genetic condition appears convincing on the level of clinical evidence, the causative mutation often remains unknown due to limitations in DNA testing procedures. Recently developed high-throughput sequencing technologies (Next Generation Sequencing, NGS; synonym: massive parallel sequencing) provide a breakthrough in medical genetics. While in the past genetic testing was limited to a single gene or, at best, to a small number of genes, NGS is compatible with a large-scale DNA analysis. One of the most popular applications of NGS is whole exome sequencing (WES), which allows simultaneous reading of coding sequences (exons) of all known genes. Although this technology exists only for a few years, its use has already led to discovery of the causes of more than 150 genetic syndromes. Furthermore, WES may be recommended for the use in clinical routine for selected patients with orphan disease, especially for the families with multiple affected relative. It is likely that WES will become a powerful screening tool in the near future. This review discusses general principles of WES as well as the applications of this technology in medicine.

Keywords: whole exome sequencing; mutations; rare diseases.

Появление высокопроизводительного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) привело к революционному расширению возможностей ДНК-диагностики. Если ранее генетическое тестирование было, как правило, ориентировано на единичные гены, то в настоящее время

стала реальной единовременная оценка состояния всего генома.

Термин NGS объединяет различные подходы к крупномасштабной расшифровке генетической информации. Помимо собственно технологии секвенирования, методы NGS отличаются по объему

выполняемого анализа. Так, полногеномное секвенирование подразумевает прочтение практически всей геномной ДНК, включая некодирующие последовательности. Таргетное секвенирование, напротив, позволяет сконцентрировать усилия на анализе определенного набора диагностически значимых генов. Наконец, полноэкзомное секвенирование (ПЭС) основано на оценке всех кодирующих последовательностей генома. Именно последний подход, по-видимому, обладает наибольшими перспективами.

Несмотря на то, что суммарная протяженность экзонов, то есть участков ДНК, кодирующих белки, составляет всего 1 % генома, известно, что подавляющее большинство мутаций, имеющих медицинскую значимость, локализуется именно в экзонах [11]. Исходя из этого, для решения диагностических задач более дешевое экзомное секвенирование имеет преимущества перед геномным. С экономической точки зрения альтернативой может служить создание диагностических панелей (мультигенное таргетное секвенирование). Однако такой подход подразумевает, что все гены, мутации которых связаны с риском развития интересующего нас заболевания, уже известны. Полноэкзомное секвенирование лишено данного ограничения, поскольку оно не только позволяет выявлять дефекты известных генов, но и предоставляет шансы открытия новых генетических элементов, вызывающих болезни. Совмещая в себе диагностические и исследовательские возможности, эта технология становится важнейшим инструментом изучения наследственной патологии.

ПРИНЦИПЫ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Следует заметить, что процедура высокопроизводительного секвенирования параллельно разрабатывалась различными компаниями (Illumina, Roche, Life Technologies), каждая из которых предлагает собственные технологические решения. В любом случае методика подразумевает одновременное секвенирование миллионов коротких фрагментов ДНК с последующей «сборкой» индивидуальных прочтений в геном или экзом.

Главной чертой, отличающей экзомное секвенирование от других видов NGS, является предварительное обогащение ДНК в отношении кодирующих последовательностей. Таким образом, методика ПЭС включает несколько общих этапов: подготовку библиотеки, обогащение, секвенирование и биоинформатическую обработку данных (рис. 1).

В настоящее время наиболее популярным является полноэкзомное секвенирование на платформе фирмы Illumina. Согласно ее протоколу ДНК фрагментируется на короткие кусочки (300–600 пар оснований), к которым пришиваются адаптеры — нуклеотидные последовательности, необходимые для заякоривания на микрочипе и начала процесса секвенирования. Этот этап называется подготовкой библиотеки.

Обогащение по кодирующей последовательности достигается посредством гибридизации ДНК с биотинилированными зондами, специфичными к экзонам. Фрагменты ДНК, связавшиеся с зондами, осаждаются на магнитных частицах, покрытых

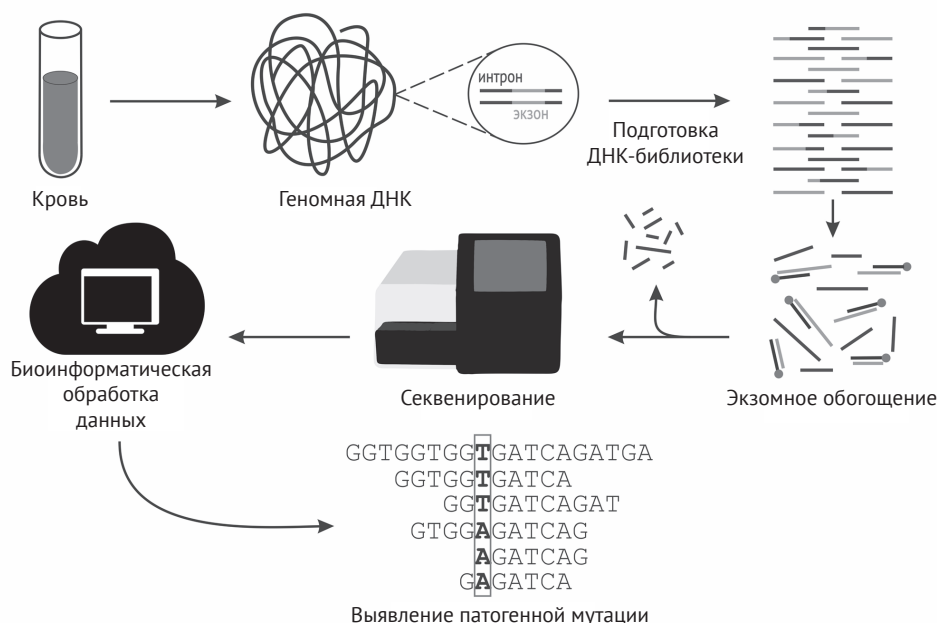


Рис. 1. Основные этапы полноэкзомного секвенирования

стрептавидином, и затем используются для секвенирования, а прочие (несвязавшиеся) участки удаляются.

Следующие этапы анализа осуществляются непосредственно в приборе (секвенаторе), в который помещается стеклянный микрочип. На его поверхности фиксированы олигонуклеотиды, последовательность которых комплементарна адаптерам, находящимся на концах фрагментов ДНК. Связывание олигонуклеотидов с адаптерами инициирует проведение так называемой «мостиковой» ПЦР, в результате которой генерируется огромное количество кластеров, или ДНК-клонов.

Размноженные таким образом фрагменты ДНК далее подвергаются секвенированию посредством синтеза. Оно начинается с добавления праймера, комплементарного адаптеру на одном из концов фрагмента; отжиг праймера позволяет ДНК-полимеразе проводить присоединение нуклеотидов. Встраивание нуклеотида, комплементарного матрице, вызывает изменение уровня флуоресцентного сигнала. Последовательное считывание флуоресценции от каждого встроившегося в цепь нуклеотида дает возможность определить состав короткого фрагмента ДНК. В итоге прибор переводит флуоресцентный сигнал на язык букв (нуклеотидов), продуцируя большое число индивидуальных прочтений, которые затем сопоставляются с референсным геномом человека. Выявленные отличия подвергаются аннотации — оценке их влияния на аминокислотную последовательность.

В среднем, в результате секвенирования экзона обнаруживается около 20 000 генетических вариаций [6]; далее они подвергаются фильтрации, задачей которой является отсеивание нейтральных вариантов, не обладающих функциональной значимостью. Этот этап представляет наибольшие сложности, поскольку эффект многих генетических вариантов в отношении функции белка неясен. Для успешного выявления искомых патогенных мутаций необходимо тесное взаимодействие врача-генетика и специалистов в области биоинформатической обработки данных.

ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

За относительно недолгое время своего существования ПЭС убедительно продемонстрировало свою эффективность в установлении причин генетических заболеваний [6, 10, 11, 16]. В первую очередь речь идет о болезнях, наследование которых подчиняется законам Менделя. В таких случаях наиболее понятна логика поиска патогенных мутаций: выявленное повреждение должно присутствовать у больных и отсутствовать у здоровых

членов семьи. Всего за несколько лет практического применения (2009–2014) экзомное секвенирование позволило обнаружить более 150 новых генов, причастных к развитию редких генетических синдромов [13], и список открытий продолжает постоянно пополняться. Технологический прорыв привел к существенному обогащению представлений о некоторых заболеваниях, этиология которых ранее была неясна: в частности, удалось выявить редкие мутации, приводящие к возникновению шизофрении и расстройствам аутистического спектра [2, 15].

ПЭС с успехом применяется для диагностики наследственных опухолевых синдромов [17], эндокринопатий [4], неврологических заболеваний [7, 9] и первичных иммунодефицитов [3, 12]. Обсуждается также целесообразность использования ПЭС для неонатального скрининга [5].

Применение полноэкзомного секвенирования наиболее оправдано в двух ситуациях — при диагностике редких (орфанных) заболеваний, а также при ДНК-тестировании в случае болезней, обладающих высокой генетической гетерогенностью.

Число нозологических форм орфанных болезней достигает 6000–7000, и большинство из них имеет генетическую природу. Есть данные, что около половины пациентов, несмотря на огромный объем проведенных исследований, так никогда и не получают конкретного диагноза [14]. Этот факт связывают с высокой гетерогенностью и атипичной симптоматикой более или менее известных заболеваний, а также недостаточным знакомством врачей со многими видами редкой патологии. Экзомное секвенирование дает возможность поиска «без гипотезы», то есть без предварительного представления о том, какие именно гены, сигнальные каскады или метаболические пути повреждены в организме пациента. В этом случае оно служит исследовательским инструментом, результатом применения которого может стать открытие нового гена или не описанного ранее синдрома. Как показывает опыт, завершение «диагностической одиссеи», то есть обретение пациентом конкретного диагноза, всегда приносит семье существенное облегчение.

Учитывая исключительную редкость некоторых заболеваний, успех поиска зависит от рациональной организации исследования. Выявить патогенную мутацию относительно просто, если удастся найти семью, у нескольких членов которой присутствуют сходные клинические признаки. Если это невозможно, то можно попытаться набрать в исследование спорадические случаи заболевания с похожей симптоматикой.

Нередко заболевания генетической природы возникают вследствие так называемых мутаций *de novo* — наследственных дефектов, которые от-

сутствуют в экзоте родителей и возникают непосредственно у ребенка вследствие естественного мутагенеза. Для того чтобы выявить такую мутацию, требуется провести экзомное секвенирование триады «здоровый отец — здоровая мать — больной ребенок».

В процессе диагностики болезней с высокой генетической гетерогенностью использование ПЭС может быть продиктовано соображениями экономической целесообразности. Например, известно около 250 генов, причастных к развитию несиндромальной тугоухости; помимо этого, нарушения слуха входят в структуру примерно 400 различных синдромов [13]. В подобной ситуации выборочный анализ отдельных генов крайне редко приводит к успеху.

Преимущества полноэкзомного секвенирования продемонстрированы авторами при диагностике синдрома Барде–Бидля — аутосомно-рецессивного наследственного заболевания, основными клиническими проявлениями которого являются ожирение, гипогонадизм, пигментный ретинит и патология почек. Сложность генетического тестирования в данном случае связана с тем, что на сегодняшний момент известно не менее 19 генов, ответственных за развитие данной болезни [1]; при этом каузативные генетические повреждения удастся выявить лишь у 80 % больных, что свидетельствует о существовании других, еще не открытых генов. В ходе наших исследований секвенирование семейных случаев синдрома Барде–Бидля выявило у больных не описанную ранее мутацию гена *BBS7* в гомозиготном состоянии. Поскольку родители больных детей не являлись родственниками, возникло предположение, что найденная мутация может представлять вариант, встречающийся в российской популяции с существенной частотой. Для проверки этой гипотезы были протестированы 2823 здоровых донора; носительство мутации было выявлено у двух индивидуумов (0,07 %). Таким образом, выявленный аллель безусловно заслуживает внимания при ДНК-диагностике российских пациентов с подозрением на синдром Барде–Бидля [18].

Несмотря на то, что современные методы ПЭС позволяют установить точный диагноз лишь у 16–50 % пациентов с генетическими заболеваниями [14, 19], это грандиозный шаг вперед по сравнению с эффективностью традиционных подходов (кариотипирование, секвенирование по Сэнгеру и т. п.). Несомненно, процент успешной диагностики будет расти по мере совершенствования технологии экзомного обогащения, секвенирования и алгоритмов обработки данных.

В настоящее время широкому использованию ПЭС в лабораторной диагностике препятствует ряд факторов: высокая стоимость реагентов и оборудования, сложность и длительность биоинформатической обработки данных, а также необходимость подтверждения обнаруженных мутаций другими методами.

Развитие технологий высокопроизводительного секвенирования неизбежно приведет к изменениям в работе врачей-генетиков. Сейчас от них требуется в первую очередь умение поставить диагноз редкого генетического синдрома, ориентируясь на особенности фенотипа. Учитывая огромное количество существующих нозологических форм, накопление достаточного опыта обязательно требует многолетней практической работы. По-видимому, ценность непосредственно клинических навыков будет в среднесрочной перспективе несколько снижаться, тогда как на первый план выйдут навыки, связанные с правильной оценкой функциональной значимости выявленных мутаций.

Нельзя не упомянуть и этические проблемы, связанные с применением ПЭС. Дело в том, что помимо выявления непосредственно интересующего нас генетического дефекта, секвенирование экзома может в качестве случайных находок обнаружить и другие значимые с медицинской точки зрения мутации. Возникает вопрос, нужно ли доводить эту информацию до сведения пациента и его родственников, и если да, то в какой форме. Специалистами Американского колледжа медицинских генетиков (ACMG) разработан список из 56 генов, об обнаружении мутаций в которых рекомендуется непременно сообщить пациентам, поскольку в таких случаях ранняя, досимптоматическая диагностика принесет пользу [8]. Однако на сегодняшний день единая точка зрения на эту проблему пока не выработана.

Работа поддержана грантом РНФ 14-25-00111.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldahmesh MA, Li Y, Alhashem A, et al. IFT27, encoding a small GTPase component of IFT particles, is mutated in a consanguineous family with Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet.* 2014;23:3307-3315. doi: 10.1093/hmg/ddu044.
2. Baker E, Jeste SS. Diagnosis and management of autism spectrum disorder in the era of genomics: rare disorders can pave the way for targeted treatments. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):607-618. doi: 10.1016/j.pcl.2015.03.003.
3. Chinen J, Notarangelo LD, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1132-41. doi: 10.1016/j.jaci.2015.02.037.

4. de Bruin C, Dauber A. Insights from exome sequencing for endocrine disorders. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(8):455-64. doi: 10.1038/nrendo.2015.72.
5. Francescatto L, Katsanis N. Newborn screening and the era of medical genomics. *Semin Perinatol.* 2015;39(8):617-22. doi: 10.1053/j.semperi.2015.09.010.
6. Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, Veltman JA. Unlocking Mendelian disease using exome sequencing. *Genome Biol.* 2011;12:228. doi: 10.1186/gb-2011-12-9-228.
7. Ghaoui R, Cooper ST, Lek M, et al. Use of Whole-Exome Sequencing for Diagnosis of Limb-Girdle Muscular Dystrophy: Outcomes and Lessons Learned. *JAMA Neurol.* 2015;5:1-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2274.
8. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013;15(7):565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73.
9. Hoischen A, Krumm N, Eichler EE. Prioritization of neurodevelopmental disease genes by discovery of new mutations. *Nat Neurosci.* 2014;17(6):764-72. doi: 10.1038/nn.3703.
10. Ku CS, Cooper DN, Polychronakos C, et al. Exome sequencing: dual role as a discovery and diagnostic tool. *Ann Neurol.* 2012;71:5-14. doi: 10.1002/ana.22647.
11. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet.* 2010;42:30-35. doi: 10.1038/ng.499.
12. Platt C, Geha RS, Chou J. Gene hunting in the genomic era: approaches to diagnostic dilemmas in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:262-8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.021.
13. Rabbani B, Tekin M, Mahdih N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet.* 2014;59:5-15. doi: 10.1038/jhg.2013.114.
14. Shashi V, McConkie-Rosell A, Rosell B, et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. *Genet Med.* 2014;16(2):176-82. doi: 10.1038/gim.2013.99.
15. Schreiber M, Dorschner M, Tsuang D. Next-generation sequencing in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Am J Med Genet. Part B: Neuropsychiatr Genet.* 2013;162(7):671-8. doi: 10.1002/ajmg.b.32156.
16. Singleton AB. Exome sequencing: a transformative technology. *Lancet Neurol.* 2011;10:942-946. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70196-X.
17. Sokolenko AP, Suspitsin EN, Kuligina ESh, et al. Identification of novel hereditary cancer genes by whole exome sequencing. *Cancer Lett.* 2015;369(2):274-88. doi: 10.1016/j.canlet.2015.09.014.
18. Suspitsin EN, Sokolenko AP, Lyazina LV, et al. Exome Sequencing of a Family with Bardet-Biedl Syndrome Identifies the Common Russian Mutation c.1967_1968delTAinsC in BBS7. *Mol Syndromol.* 2015;6(2):96-8. doi: 10.1159/000371408.
19. Valencia CA, Husami A, Holle J, et al. Clinical Impact and Cost-Effectiveness of Whole Exome Sequencing as a Diagnostic Tool: A Pediatric Center's Experience. *Front Pediatr.* 2015;3:67. doi: 10.3389/fped.2015.00067.

◆ Информация об авторах

Евгений Николаевич Суспицын — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com.

Владислав Ильич Тюрин — ординатор, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tyurinvladislav@gmail.com.

Евгений Наумович Имянитов — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

Анна Петровна Соколенко — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: annasokolenko@mail.ru.

◆ Information about the authors

Evgeny N. Suspitsin — MD, PhD, Associate Professor, Department of Medical Genetics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com.

Vladislav I. Tyurin — Resident doctor, Department of Medical Genetics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: tyurinvladislav@gmail.com.

Evgeny N. Imyaninov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Medical Genetics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

Anna P. Sokolenko — MD, PhD, Associate Professor, Department of Medical Genetics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: annasokolenko@mail.ru.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА С НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

© Т.В. Мелашенко, В.В. Гузева, Д.А. Малеков

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

Поступила в редакцию: 10.10.2016

Принята к печати: 12.12.2016

В неонатальном периоде преимущественно встречается симптоматическая форма эпилепсии, одной из причин ее развития может быть неонатальная гипогликемия. В неонатальном периоде среди метаболических нарушений основное место занимает неонатальная гипогликемия. Неонатальная гипогликемия может привести к развитию неонатальной гипогликемической энцефалопатии (НГЭ), для которой характерно повреждение задних отделов коры головного мозга, развитие симптоматической эпилепсии в раннем возрасте и других тяжелых неврологических нарушений, проявляющихся в более отсроченном периоде. Ранняя диагностика НГЭ возможна только при комплексном обследовании ребенка с применением методов нейровизуализации и электроэнцефалограммы. Представлен клинический случай симптоматической эпилепсии с НГЭ и результаты клинико-инструментального обследования. Проведены повторные записи электроэнцефалограммы (с видеозаписью) в остром периоде клинической манифестации гипогликемической энцефалопатии. Использована многоканальная запись электроэнцефалограммы в неонатальной модификации. Выполнена однократно магнитно-резонансная томография (МРТ) (1,5 Т) в раннем периоде заболевания (после купирования судорог) с применением импульсных последовательностей T1, T2, FLAIR, DWI. Выявлена корреляция региональных изменений биоэлектрической активности и структурных повреждений головного мозга, диагностированных МРТ. На электроэнцефалограмме регистрировалась эпилептиформная активность (острые тета-волны, спайки) в затылочно-височно-центральных отведениях. На сериях МР-изображений определялось изменение МР-сигналов в затылочных, теменных и височных долях обоих полушарий, истончение коры затылочных долей без изменения архитектоники.

Ключевые слова: неонатальная гипогликемическая энцефалопатия; симптоматическая эпилепсия; магнитно-резонансная томография; электроэнцефалограмма.

THE CLINICAL CASE OF SYMPTOMATIC EPILEPSY IN NEWBORN WITH NEONATAL HYPOGLYCEMIC ENCEPHALOPATHY

© T.V. Melashenko, V.V. Guzeva, D.A. Malekov

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

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2016;7(4):147-152

Received: 10.10.2016

Accepted: 12.12.2016

Symptomatic epilepsy is common disorder in neonatal period. One of the reasons of symptomatic epilepsy can be neonatal hypoglycemia. Hypoglycemia is the commonest metabolic disorder in neonatal period. Neonatal hypoglycemia can cause neonatal hypoglycemic encephalopathy (NHE) with damage of occipital cortex, symptomatic epilepsy in early postnatal period of life and severe neurological impairment in childhood. Early diagnosis of the NHE is possibly by using brain's MRI and EEG in neonatal period. Presented clinical case of symptomatic epilepsy in newborn with NHE and results of his clinical examination and findings on brain's MRI, EEG. There has been performance twice EEG recoding in the acute clinical phase of the hypoglycemic encephalopathy with video monitoring. We used multichannel EEG record in the neonatal modification. Once there has been fulfillment MRI (1,5T scanner) in early period of the case disease (after the convulsion discontinuation). We routinely used T1 weighted imaging, T2 weighted imaging, DWI and Flair. We show the correlation functional brain

discharge and structural brain damages by MRI in the case of the neonatal hypoglycemic encephalopathy. The EEG recorded epileptiform activity (sharp theta-waves, spikes) in central-occipital and temporal regions. We detected the changes MR-signal from central-occipital and temporal brains regions and thinning of occipital cortex with normal cortex architecture

Keywords: neonatal hypoglycemic encephalopathy; symptomatic epilepsy; brain MRI; electroencephalogram.

Симптоматическая эпилепсия у детей раннего возраста — частое неврологическое заболевание этого периода [5]. Одной из причин развития симптоматической эпилепсии у детей раннего возраста может быть неонатальная гипогликемия. Среди метаболических нарушений неонатального периода неонатальная гипогликемия занимает первое место [13]. По данным некоторых исследований, симптоматическая эпилепсия диагностируется у 23–56 % детей с неонатальной гипогликемией в анамнезе [12].

Наиболее характерной формой симптоматической эпилепсии у детей с неонатальной гипогликемией является фокальная затылочная эпилепсия [4]. Сочетание факторов риска, таких как неонатальная гипогликемия и гипоксическая ишемия в неонатальном периоде, увеличивает вероятность возникновения эпилепсии у таких детей [11].

Гипогликемия неонатального периода во многих случаях вызывает повреждение головного мозга у новорожденных детей, развитие неонатальной гипогликемической энцефалопатии (НГЭ). Частота гипогликемических состояний неонатального периода составляет 0,1–0,44 % среди доношенных новорожденных, а по некоторым данным, достигает 15 % [12]. В случаях пролонгированного течения гипогликемии в неонатальном периоде могут развиваться острые и отсроченные неврологические осложнения [4].

Среди основных диагностических критериев НГЭ выделены эпизоды гипогликемии (снижение уровня глюкозы плазмы крови ниже 2,6 ммоль/л) в неонатальном периоде, развитие неврологических нарушений на фоне или после эпизодов гипогликемии и характерные МРТ-паттерны повреждения головного мозга. Исключение других причин развития неврологических нарушений подтверждает гипогликемическую этиологию наблюдаемых нарушений [10].

Клиническая картина НГЭ неспецифична, наиболее часто проявляется изменением поведения младенца, преимущественно выявляется синдром гипервозбудимости центральной нервной системы (ЦНС), в тяжелых случаях отмечается синдром угнетения ЦНС в виде нарушения сознания, выраженной диффузной мышечной гипотонии, угнетения сосательного рефлекса. Судороги развиваются в случаях продолжительного течения гипогликемии,

по некоторым данным, при длительности гипогликемии от 12 и более часов [1]. При резком снижении концентрации глюкозы плазмы судороги могут быть первым и единственным клиническим проявлением НГЭ. В неонатальном периоде у детей с НГЭ характерны генерализованные, преимущественно тонико-клонические или клонические приступы. Показано, что при развитии судорог у новорожденных с НГЭ вероятность появления неврологических осложнений в отдаленном периоде возрастает [6]. Также отягощающим фактором развития неврологических осложнений может стать длительное течение гипогликемии (более 10 часов) [3].

Характерные изменения головного мозга у детей с НГЭ могут быть выявлены при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). Прежде всего отмечаются изменения парието-окципитальной области головного мозга, которые, по данным некоторых исследований, диагностируются через 24 часа после эпизода гипогликемии [2]. Впервые повреждения парието-окципитальных областей головного мозга у новорожденных детей с НГЭ описаны в 1994 году J.A. Spar [14]. В данном исследовании выявлено распространенное истончение коры окципитальных долей больших полушарий. В случаях тяжелого течения НГЭ происходит повреждение субкортикального белого вещества головного мозга (с последующим глиозом), внутренней капсулы (геморрагическое пропитывание) [7].

Патогенез повреждения парието-окципитальных областей больших полушарий головного мозга при НГЭ не вполне ясен. Существует предположение, объясняющее специфическую локализацию церебрального повреждения при НГЭ: выраженная метаболическая церебральная активность парието-окципитальных областей у доношенных новорожденных повышает чувствительность к энергодефициту и, следовательно, является наиболее подверженной повреждающему фактору — гипогликемии [8, 17].

Локализация повреждения головного мозга при неонатальной гипогликемии определяет развитие характерных для НГЭ неврологических осложнений — нарушение коркового зрения, поведения, формирования речи, а также развитие фокальной эпилепсии [9, 15, 16].

Представляем клинический случай развития симптоматической эпилепсии у доношенного ребенка с поздней неонатальной гипогликемической

энцефалопатией, осложненной тяжелой гипоксической ишемией.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Доношенный мальчик на 22-й день жизни поступил на отделение анестезиологии и реанимации детской кардиохирургии перинатального центра ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» в послеоперационном периоде (проведено оперативное лечение врожденного порока сердца — АВ-канал). В анамнезе: ребенок от вторых срочных родов, масса рождения 3450 г, Апгар 7/8 баллов, неврологической симптоматики не выявлено. В отделении реанимации на 2-й день после экстубации у ребенка развилась некорректируемая пролонгированная гипогликемия (минимальные значения концентрации глюкозы плазмы составляли 0,9 ммоль/л). Длительность гипогликемического состояния составила пятнадцать часов. Через десять часов после начала гипогликемии развились генерализованные клонические судороги. В связи с отсутствием терапевтического эффекта противосудорожной терапии (внутривенного болюсного введения седуксена 0,5 %, перорального введения фенобарбитала в нагрузочной дозе 20 мг/кг/сут) ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких. Противосудорожная терапия дополнена внутривенным введением конвулекса (10 мг/кг/сут). Купирование судорожных пароксизмов отмечалось через 24 часа после старта терапии препаратом вальпроевой кислоты. Ребенок экстубирован через 2 суток, противосудорожная терапия продолжена пероральной формой конвулекса (15 мг/кг/сут).

Выполнена многоканальная электроэнцефалография (ЭЭГ) с видеозаписью в конце первых суток после начала судорожных пароксизмов. На ЭЭГ регистрируется нерегулярная активность, отмечается депрессия ритма в передних отведениях, в задних отделах периодически встречаются группы заостренных тета-волн с включением единичных спайков (рис. 1). Зарегистрированы эпилептические приступы, сопровождающиеся низкоамплитудным тремором конечностей с акцентом в правой руке и приоткрыванием глаз с отведением глазных яблок в правую сторону:

- с появлением высокоамплитудных заостренных тета-волн с включением спайков в правых центральных отведениях с последующей генерализацией с акцентом изменений в центральных отделах (регистрируются острые волны, спайки, комплексы острая — медленная волна), с завершением в виде диффузной дельта-активности с включением спайков с акцентом в височных отделах (рис. 2, а, б, в);

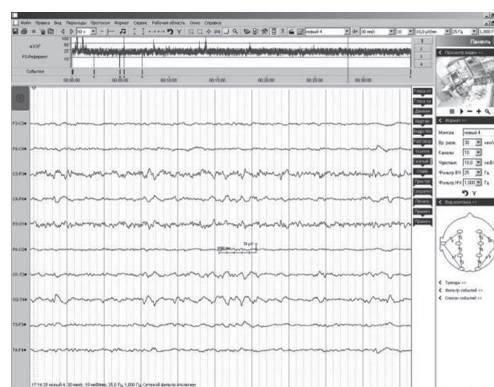


Рис. 1. Электроэнцефалограмма ребенка в конце первых суток после начала судорожных приступов: межприступный период

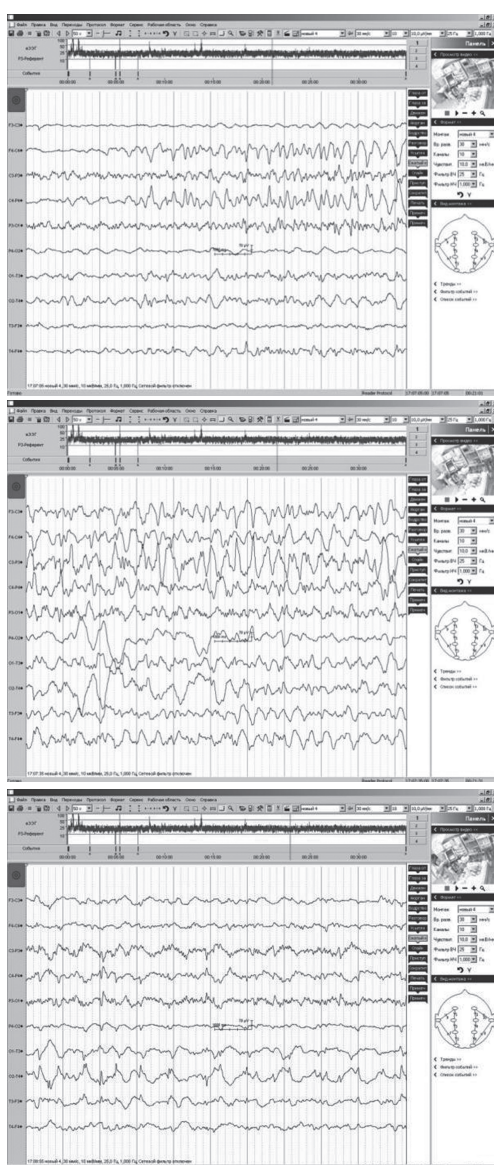


Рис. 2. Электроэнцефалограмма ребенка в конце первых суток после начала судорожных приступов: а) начало приступа; б) продолжение приступа; в) завершение приступа

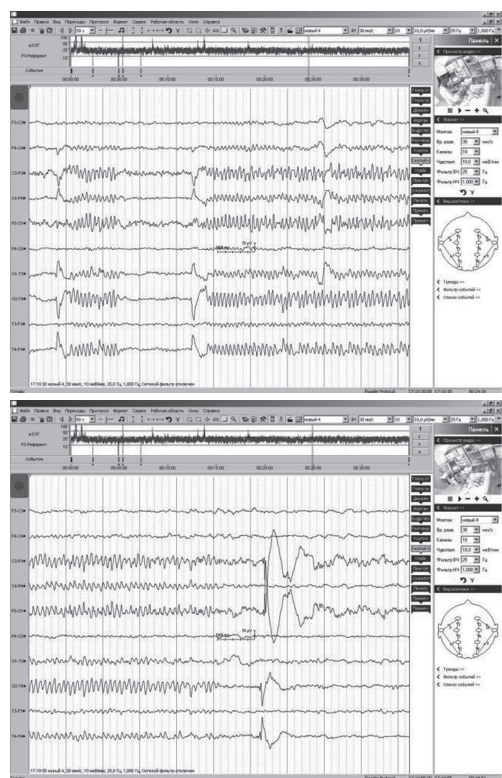


Рис. 3. Электроэнцефалограмма ребенка в конце первых суток после начала судорожных приступов: а) начало приступа; б) конец приступа

- в виде генерализованной заостренной ритмичной активности альфа-диапазона с акцентом в теменно-височных отделах (рис. 3, а, б).

Повторная ЭЭГ выполнена на 3-и сутки после начала судорожных приступов. На ЭЭГ регистрируется достаточно регулярная низковольтная активность, отмечается депрессия ритма в передних отведениях, в задних отделах — низкоамплитудная дельта- и тета-активность с включением спайков (рис. 4). Зарегистрированы паттерны эпилептических приступов (без какой-либо заметной двига-



Рис. 4. Электроэнцефалограмма ребенка, выполненная на 3-и сутки после начала судорожных приступов: межприступный период

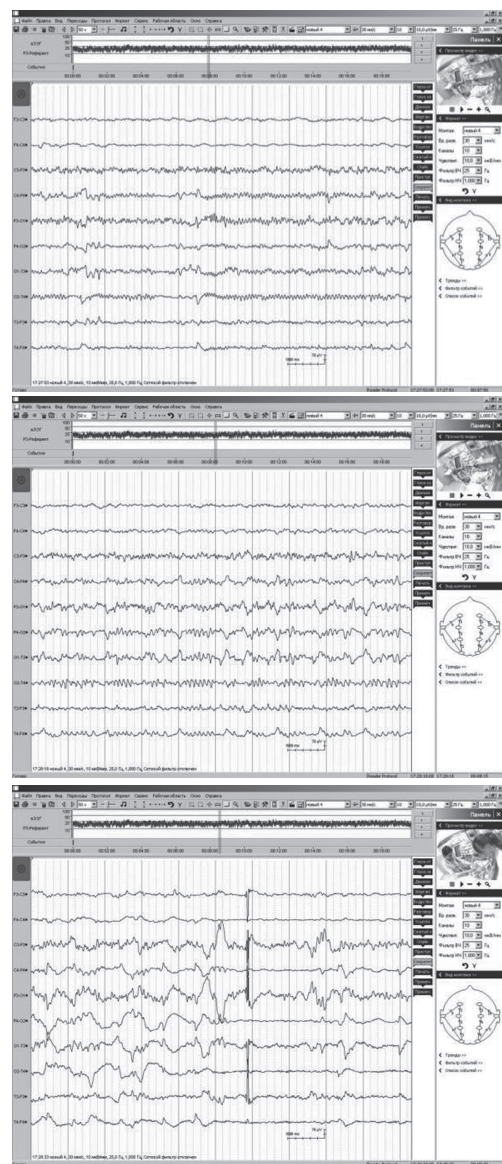


Рис. 5. Электроэнцефалограмма ребенка, выполненная на 3-и сутки после начала судорожных приступов: а) начало приступа; б) середина приступа; в) конец приступа

тельной активности): с появлением заостренной низкоамплитудной альфа/бета-активности с включением спайков диффузно с акцентом в задних отделах, в последующем с нарастанием амплитуды и увеличением представленности спайков, появлением тета-волн, с завершением в виде диффузной дельта-активности с включением спайков с акцентом в задних отделах, после регистрируется диффузное уплощение активности (рис. 5, а, б, в).

Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга через 3 недели после первого эпизода судорожных приступов (возраст ребенка на момент проведения исследования 6 недель) на аппарате Philips Ingenia1, 5 Т. По-

лучены T1- T2-взвешенные изображения, FLAIR-, DWI-изображения. На изображениях МРТ отмечаются зоны диффузных изменений МР-сигнала в теменно-затылочно-височных долях (рис. 6–8) без изменения архитектоники борозд и извилин. На представленных изображениях МРТ в аксиальной плоскости выявляются диффузные атрофические изменения коры головного мозга в затылочных долях, где толщина коры не превышает 1 мм, в сравнении с неизменной корой в других отделах (рис. 6). На рис. 7 представлены изменения МР-сигнала (FLAIR) от измененной коры в теменно-затылочно-височных долях, без изменения архитектоники извилин. На DWI-картах сохраняются диффузные изменения МР-сигнала от структур затылочных долей, а также более отчетливо видны изменения сигнала от колена мозолистого тела (наконечник стрелки) (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай неонатальной гипогликемической энцефалопатии, развившейся у ребенка с перинатальной гипоксической ишемией, осложненной формированием симптоматической эпилепсии, демонстрирует необходимость проведения комплексного обследования с использованием методов нейровизуализации для уточнения этиологии заболевания. МРТ является высокочувствительным методом выявления патологических изменений головного мозга, обусловленных длительной гипогликемией в неонатальном периоде. Отмечена корреляция региональных изменений биоэлектрической активности и структурных повреждений головного мозга, диагностированных МРТ. Иctalная активность у новорожденного ребенка с симптоматической эпилепсией представлена заостренной низкоамплитудной быстрой активностью, спайками с акцентом в задних отделах, диффузная депрессия ритма предшествует и завершает иctalную активность. Представленные данные подтверждают целесообразность выполнения комплексного исследования, включающего МРТ головного мозга и ЭЭГ у новорожденных детей с клиническими судорогами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayfer Akçay, Sanem Yılmaz, Sarenur Gökben, et al. Neurological and developmental outcome of children with neonatal hypoglycemic seizures. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2014;4(1):37-43.
2. Barkovich AJ, Ali FA, Rowley HA, et al. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:523-28.
3. Caraballo RH, Sakr D, Mozzi M, et al. Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglyce-

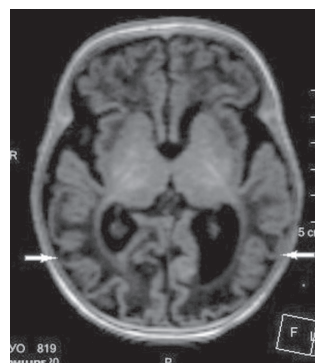


Рис. 6. МРТ головного мозга ребенка в возрасте 6 недель с неонатальной гипогликемической энцефалопатией. Аксиальная плоскость, T1 В1. Стрелками указаны изменения толщины коры головного мозга затылочных долей

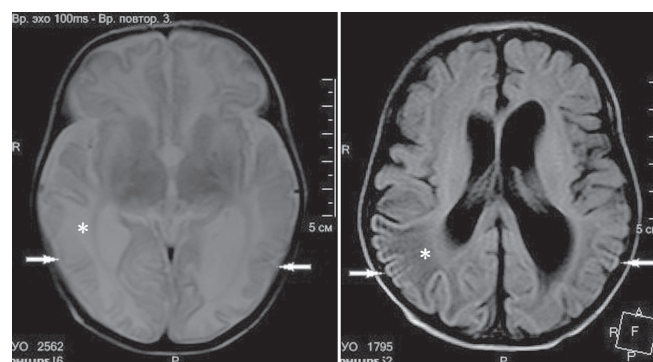


Рис. 7. Аксиальная плоскость по протоколам T2 и FLAIR соответственно. МРТ головного мозга ребенка в возрасте 6 недель с неонатальной гипогликемической энцефалопатией. Стрелками указаны изменения МР-сигнала от коры в теменно-височно-затылочных областях. Отмеченные звездочкой изменения МР-сигнала в белом веществе соответствуют этапу формирования головного мозга – терминальные зоны миелинизации

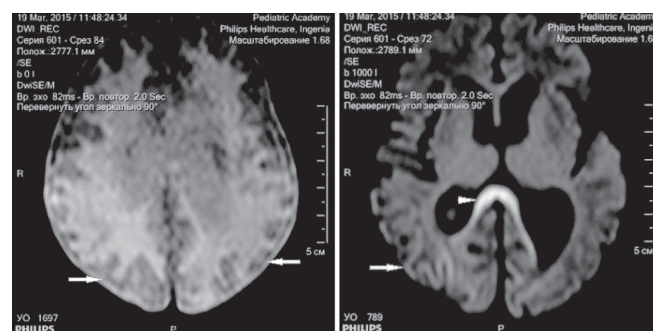


Рис. 8. МРТ головного мозга ребенка в возрасте 6 недель с неонатальной гипогликемической энцефалопатией. Аксиальная плоскость, диффузно-взвешенные изображения (DWI). Стрелками указаны диффузные изменения МР-сигнала от коры головного мозга. Наконечник стрелки указывает на изменения колена мозолистого тела

10. Jun Su, Li Wang. Research advances in neonatal hypoglycemic brain injury. *Transl Pediatr.* 2012;1(2): 108-115.
11. Montassir H, Maegaki Y, Ogura K, et al. Associated factors in neonatal hypoglycemic brain injury. *Brain Dev.* 2009;3:649-656. doi: 10.1016/j.braindev.2008.10.012.
12. Montassir H, Maegaki Y, Ohno K, et al. Long term prognosis of symptomatic occipital lobe epilepsy secondary to neonatal hypoglycemia. *Epilepsy Res.* 2010;88:93-99. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.10.001.
13. Sood A, Grover M, Sharma R. Biochemical abnormalities in neonatal seizures. *Indian J Pediatr.* 2003;70:221-4. doi: 10.1007/BF02725588.
14. Spar JA, Lewine JD, Orrison WW. Neonatal hypoglycemia: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15:1477-78.
15. Udani V, Munot P, Ursekar M, et al. Neonatal hypoglycemic brain injury: a common cause of infantile onset remote symptomatic epilepsy. *Indian Pediatr.* 2009;46:127-32.
16. Wong DST, Poskitt KJ, Chau V, et al. Brain Injury Patterns in Hypoglycemia in Neonatal Encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1456-61. doi: 10.3174/ajnr.A3423.
17. Yalnizoglu D, Haliloglu G, Turanli G, et al. Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycaemia. *Brain Dev.* 2007;29:285-292. doi: 10.1016/j.braindev.2006.09.011.

◆ Информация об авторах

Татьяна Владимировна Мелашенко — канд. мед. наук, врач отделения лучевой диагностики. Клиника ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: melashenkotat@mail.ru.

Виктория Валентиновна Гузева — д-р мед. наук, доцент, кафедра нервных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Дамир Асиятович Малек — ассистент, кафедра медицинской биофизики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: d.a.malekov@gmail.com.

◆ Information about the authors

Tatiana V. Melashenko — MD, PhD, Associate Professor. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: melashenkotat@mail.ru.

Victoria V. Guzeva — MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Damir A. Malekov — Assistant Professor, Department of Medical Biophysics. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: d.a.malekov@gmail.com.

КОЛОБОМАТОЗНЫЕ КИСТЫ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

© Н.Н. Садовникова, В.А. Шерешевский, Н.В. Присич, В.В. Бржеский, Д.Ю. Ли

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

Поступила в редакцию: 14.10.2016

Принята к печати: 30.11.2016

Цель публикации: презентация редкого клинического наблюдения из собственной практики. **Основные положения:** колобоматозная киста орбиты с микрофтальмом — редкая аномалия эмбрионального развития глазного яблока, формируется вследствие «заполнения» зрительного нерва внутриглазной жидкостью, поступающей в него из стекловидной камеры через колобому диска, вследствие нарушений гидродинамики в переднем сегменте глаза. Обычно данная аномалия сочетается с микрофтальмом, хотя описаны случаи колобоматозной кисты с нормальным размером глазного яблока, а также с другими аномалиями развития глаза (колобома сосудистого тракта, сохраненная зрачковая мембрана, помутнение роговицы). **Клиническое наблюдение:** в течение 2015 года в нашем отделении находились двое детей, которым после обследования был выставлен диагноз «колобоматозная киста зрительного нерва». В отношении первого ребенка была признана целесообразной выжидательная тактика, при повторных осмотрах через 1 и 4 месяца какой-либо динамики в офтальмологическом статусе выявлено не было. Второму ребенку, учитывая наличие выраженного экзофтальма с лагофтальмом с угрозой перфорации, проведено хирургическое вмешательство — пункция и дренирование кисты зрительного нерва. После операции восстановились правильное положение и подвижность глазного яблока, уменьшились ксеротические изменения роговицы и конъюнктивы. **Выводы:** исходя из патогенетического механизма кистозного образования орбиты, представляется логичным уточнять клинический диагноз упоминанием в нем зрительного нерва: «колобоматозная киста зрительного нерва». Тактика хирургического лечения определяется в зависимости от размеров кисты, степени микрофтальма, экзофтальма и наличия осложнений.

Ключевые слова: колобоматозная киста орбиты; киста зрительного нерва; микрофтальм; колобома.

COLOBOMATOUS CYSTS OF OPTIC NERVE

© N.N. Sadovnikova, V.A. Shereshevsky, N.V. Prisch, V.V. Brzesky, D.Yu. Li

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

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2016;7(4):153-158

Received: 14.10.2016

Accepted: 30.11.2016

Objectives of publication: presentation of a rare clinical observation from our own practice. **Key points:** colobomatous orbital cyst with microphthalmos — rare anomaly of an embryonal development of an eyeball, it is formed owing to “filling” of an optic nerve with the intraocular liquid coming to him from a vitreous chamber through coloboma of disk because of violation of hydrodynamics in a forward segment of an eye. Usually this anomaly is combined with microphthalmic eye, though cases of a colobomatous cyst with a normal size of an eyeball, and also with other anomalies of development of an eye (inferior uveoretinal coloboma, prepupillary membrane, corneal opacity) are described. **Clinical observation:** during 2015 in our department there were two children to whom after the carried-out inspection the diagnosis of a colobomatous cysts of optic nerve has been exposed. Concerning the first child waiting tactics has been recognized expedient, at repeated surveys in 1 and 4 months of any dynamics in the ophthalmologic status it hasn't been revealed. To the second child because of the expressed exophthalmos with lagophthalmia, with perforation threat, surgical intervention — a puncture and drainage of a cyst of an optic nerve is performed. After operation the correct situation and mobility of an eyeball were restored, xerotic changes of a cornea and conjunctiva have decreased. **Conclusions:** from the pathogenetic mechanism of cystous formation of an orbit, it is more logical to specify the clinical diagnosis a mention in him an optic nerve — “colobomatous cysts of optic nerve”. Surgical treatment depends on the sizes of cyst, degree of exophthalmos and existence of complications.

Keywords: colobomatous orbital cyst; cyst of optic nerve; microphthalmos; coloboma.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Колобоматозная киста орбиты с микрофтальмом — редкая аномалия эмбрионального развития

глазного яблока. Как и все пороки, сопровождающиеся изменением размеров или отсутствием глазного яблока, колобоматозные кисты формируются

на 2–6-й неделе внутриутробного развития из-за нарушения погружения глазного пузыря в глазной бокал или из-за дефектов строения глазного пузыря [1, 5, 8, 14].

Образование кисты, вероятно, происходит из-за разрастания нейроэктодермальной ткани по краю постоянно открытой зародышевой щели. Это вызывает так называемую «эктазию склеры» в орбиту. Сосудистая оболочка в этой зоне отсутствует (колобома). Формируется патологическая связь между стекловидной камерой и эндоневральными пространствами зрительного нерва через его колобому. Таким образом, киста представляет собой своеобразный «придаток» глаза, располагающийся в орбите в области бывшей зародышевой щели глазного бокала [2, 3, 8, 14].

Подобная аномалия обычно сочетается с микрофтальмом, хотя описаны случаи колобоматозной кисты с нормальным размером глазного яблока, а также с другими аномалиями развития глаза (колобома сосудистого тракта, сохраненная зрачковая мембрана, помутнение роговицы), которые приводят к нарушению глазной гидродинамики [12, 14].

Размеры кисты могут варьировать от микроскопических, не обнаруживаемых клинически, до огромных, занимающих всю полость орбиты [12].

Большинство описанных в литературе случаев были спорадическими, реже выявлялись хромосомные аномалии.

Заболевание встречается с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек. Как правило, оно монолатеральное, хотя описаны случаи и двусторонней его локализации [6, 9, 10, 12].

При этом двусторонняя колобоматозная киста может сочетаться с пороками развития центральной нервной системы, почек, сердечно-сосудистой системы, в то время как односторонний процесс обычно связан с незначительными аномалиями развития [9, 10].

Оценить частоту встречаемости данного порока развития крайне проблематично. В литературе описаны лишь единичные случаи.

В работе J.A. Shields et al. в 2004 году была предложена следующая классификация врожденных орбитальных кист, разработанная на основании проведенных 645 биопсий в течение последних 20 лет [12, 16, 17].

- Дермоидные кисты — это наиболее часто встречающиеся кисты у детей.
- Нейральные кисты — менингоцеле, цефалоцеле, колобоматозные кисты.
- Вторичные кисты — мукоцеле у детей с фиброзированием кисты.

- Воспалительные кисты — возникающие вследствие паразитарной инвазии, характерны для тропических климатических зон.
- Некистозные новообразования с элементами кисты — аденокарциномы, рабдомиосаркомы, лимфангиомы и т. д.

При этом авторами выявлено, что частота рассматриваемых нами колобоматозных кист составляет менее 2 % от всех врожденных орбитальных кист.

Диагностика колобоматозной кисты, как правило, не составляет трудностей. Используя метод магнитной резонансной томографии, можно выявить связь между кистой и глазным яблоком, провести дифференциальную диагностику колобоматозной кисты с кистой зрительного нерва, с цефалоцеле, менингоцеле, солидными опухолями орбиты [13, 19]. Методика лечения таких пациентов зависит от возраста больного, размеров кисты, степени микрофтальма, а также от прогноза для зрительных функций. В литературе предлагаются различные способы хирургического вмешательства — от простой аспирации содержимого кисты либо иссечения кисты с сохранением глазного яблока до одномоментной энуклеации микрофтальмического глаза вместе с кистой [6, 7, 15].

При патогистологическом исследовании выявляется, что наружная стенка колобоматозной кисты состоит из плотной волокнистой соединительной ткани и является продолжением склеры, а внутренняя ее стенка представлена недифференцированной сетчаткой [11, 14, 18].

В случае, описанном корейскими учеными [7], при патогистологическом исследовании энуклеированного микрофтальмического глаза выявлено, что глаз заполнен опухолеподобными массами, которые представляют собой дезорганизованные внутриглазные ткани. Стенка кисты представлена в этом случае соединительной тканью, напоминающей склеру, в которой есть нейроэктодермальные элементы с ретинальными фоторецепторами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение 2015 года в нашем отделении также находились двое детей, которым после обследования был выставлен диагноз «колобоматозная киста зрительного нерва». С учетом относительной редкости рассматриваемого заболевания мы сочли целесообразным представить результаты нашего обследования и лечения таких пациентов.

МАТЕРИАЛ

В мае 2015 года в офтальмологическое отделение клиники СПбГПМУ была направлена 4-месячная

девочка с первичным диагнозом глиомы зрительного нерва левого глаза (рис. 1).

Обратили на себя внимание нехарактерные для глиомы зрительного нерва изменения самого глазного яблока: измельченная передняя камера, выраженная зрачковая мембрана, значительно затрудняющая офтальмоскопию; односторонний микрофтальм (длина переднезаднего размера правого глаза — 18,83 мм, левого глаза — 17,89 мм).

Кроме того, в ходе эхобиометрии глазного яблока выявлены деструкция стекловидного тела и колобома зрительного нерва (рис. 2).

Была заподозрена киста зрительного нерва, которая и была выявлена при магнитно-резонансной томографии глазниц и черепа (рис. 3). По-видимому, она и явилась причиной дислокации глазного яблока и некоторого ограничения его подвижности.

В отношении данного ребенка была признана целесообразной выжидательная тактика: при повторных осмотрах через 1 и 4 месяца какой-либо динамики в офтальмологическом статусе не выявлено, в связи с чем лечебные мероприятия запланированы не были.

Следующее наблюдение: мальчик М., 7 месяцев, направлен в отделение с диагнозом врожденной глаукомы правого глаза. С месячного возраста замечено прогрессирующее увеличение глазного яблока; позднее обращение за офтальмологической помощью объяснялось множественными сопутствующими заболеваниями ребенка, потребовавшими и хирургического лечения: пороки развития мочеполовой системы (экстрофия мочевого пузыря, двусторонний крипторхизм, тотальная эписпадия). Наблюдается неврологом в связи с постгипоксическим поражением центральной нервной системы, синдромом двигательных нарушений, задержкой психомоторного развития.

При обследовании в клинике выявлен выраженный правосторонний экзофтальм со смещением глаза книзу кнаружи, не дающий векам сомкнуться. Роговица уменьшена в размерах до 8 мм, мутная в оптической зоне. В пределах открытой глазной щели истончение роговицы ксеротического генеза. Колобома радужки на 6 часах (рис. 4, 5). Рефлекс с глазного дна резко ослаблен из-за состояния роговицы, неравномерно розовый с желтыми участками. Внутриглазное давление (пальпаторно) нормальное.

На левом глазу пациента выявлены колобома сосудистой оболочки и зрительного нерва.

При ультразвуковом сканировании подтверждено смещение правого глазного яблока кпереди, выявлена его деформация в заднем полюсе. Ретробульбарно лоцировалось полостное образова-



Рис. 1. Ребенок А., 4 мес., поступивший с диагнозом глиома зрительного нерва

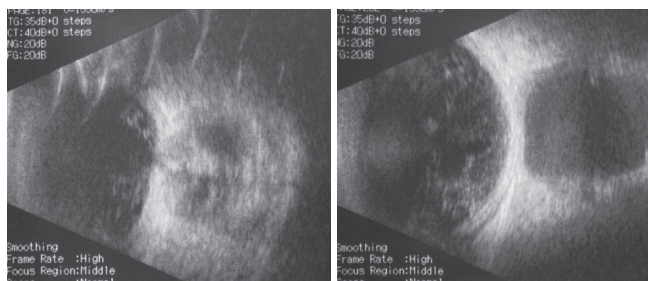


Рис. 2. Деструкция стекловидного тела и колобома зрительного нерва левого глаза ребенка А. (сонограмма)

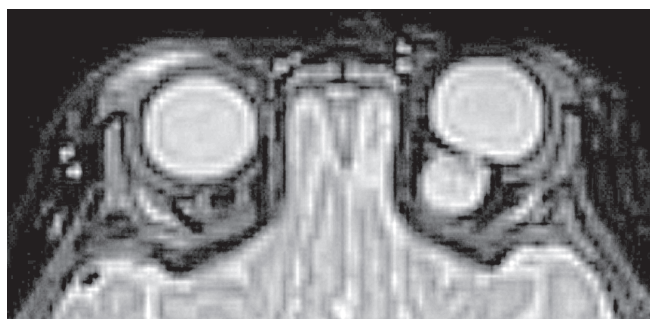


Рис. 3. Результат МРТ глазниц ребенка А. Определяется киста в мышечной воронке левой глазницы с жидким содержанием



Рис. 4. Внешний вид ребенка М. при поступлении в офтальмологическое отделение

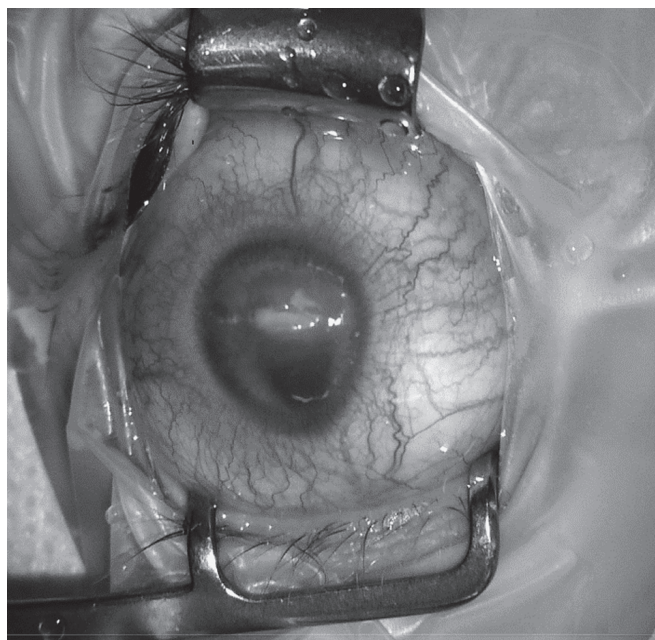


Рис. 5. Ксеротическая язва роговицы правого глаза ребенка М.

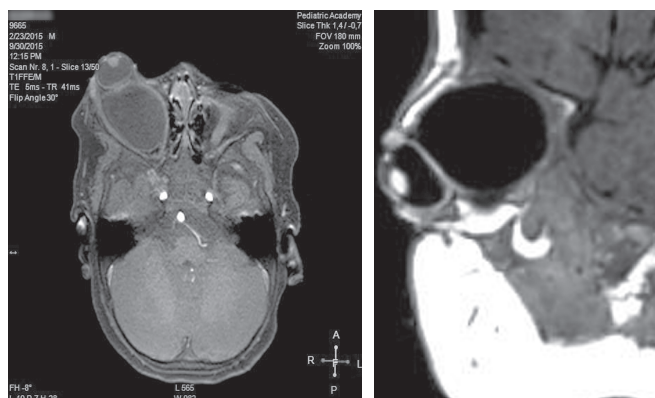


Рис. 6. Результат МРТ глазниц ребенка М. Определяется объемная киста с гомогенным жидким содержимым, заполняющая правую глазницу, смещающая и деформирующая правое глазное яблоко



Рис. 7. Ревизована колобома киста правой глазницы, которая затем была пунктирована

ние, заполненное гомогенной жидкостью, оболочки которого по толщине соответствуют толщине склеры.

Магнитно-резонансная томография (рис. 6) подтвердила наличие патологического объемного образования правой глазницы. Изменений головного мозга не выявлено.

По результатам обследования выставлен диагноз «киста зрительного нерва», вероятнее всего, также колобома тозной природы. Учитывая наличие лагофталма, приведшего к развитию ксероза роговицы с угрозой ее перфорации, было принято решение об оперативном лечении. В целях получения быстрого результата, с одной стороны, при минимальной инвазивности вмешательства — с другой, запланирована пункция и дренирование кисты зрительного нерва.

Произведена трансконъюнктивальная орбитотомия через верхний конъюнктивный свод, мобилизован участок стенки кисты (рис. 7), после пункции получено 7 мл жидкости светло-желтого цвета. Выполнено цитологическое исследование полученного содержимого кисты — соломенно-желтая, прозрачная, белок 2,74 г/л, глюкоза 1,6 ммоль/л, цитоз 34/3. Цитоз представлен нейтрофилами, лимфоцитами, единичными макрофагами и неизмененными эритроцитами. От спинномозговой жидкости содержимое кисты отличалось значительно более высоким содержанием белка (в норме в ликворе до 0,33 г/л), низким уровнем глюкозы (в ликворе 2,8–3,9 ммоль/л) и высоким содержанием клеток (цитоз ликвора в норме 6–9/3).

После операции правильное положение и подвижность глазного яблока восстановились, улучшилось состояние роговицы и конъюнктивы. Ребенок стал более эмоциональным, улучшился сон, аппетит (рис. 8). На 5-е сутки после операции выполнено электрофизиологическое исследование, выявлены сглаженность кривой ЗВКП (зрительные вызванные

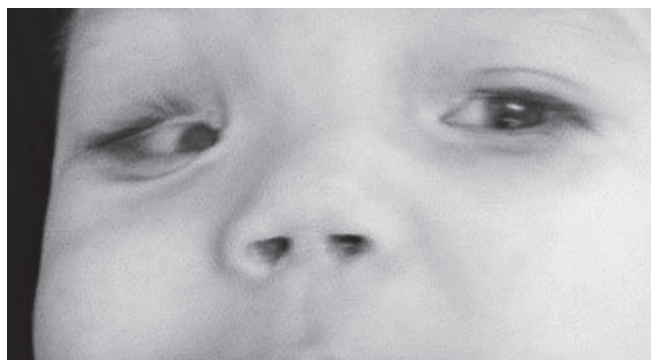


Рис. 8. Внешний вид ребенка М. на седьмые сутки после операции

корковые потенциалы), отмечалось резкое удлинение латентности и угнетение активности по сравнению с возрастной нормой [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из патогенетического механизма кистозного образования орбиты, представляется логичным уточнять клинический диагноз упоминанием в нем зрительного нерва: «колобоматозная киста зрительного нерва».

Применяемая тактика хирургического лечения является либо паллиативной, как в нашем случае, либо излишне радикальной, поскольку ни одна не имеет патогенетической направленности. Механизм формирования кисты, приводящей к экзофтальму, как мы уже упоминали, объясняется «заполнением» зрительного нерва внутриглазной жидкостью, поступающей в него из стекловидной камеры через колобому диска, учитывая нарушение гидродинамики в переднем сегменте глаза. Таким образом, вполне оправданным могло бы быть хирургическое вмешательство, направленное на устранение этих механизмов. С одной стороны, гипотензивное вмешательство (реконструкция переднего сегмента глаза с восстановлением естественных путей оттока внутриглазной жидкости либо с формированием новых, а также операции по уменьшению ее продукции); с другой — создание препятствия для попадания внутриглазной жидкости в эндоневральное пространство зрительного нерва. Наиболее рациональной видится эндоскопическая тампонада колобомы диска зрительного нерва, исходом которой должна быть самопроизвольная резорбция жидкости из кисты с последующим восстановлением нормального положения глазного яблока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., и др. Офтальмология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LK, et al. Ophthalmology. National manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)]
2. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф., и др. Гистология, эмбриология, цитология: Учебник. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Afanasyev Yul, Yurina NA, Kotovskiy EF, et al. Histology, embryology, cytology. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.)]
3. Горбачев Д.С., Коровенков Р.И. Клинический случай врожденного микрофтальма с кистой // Офтальмологические ведомости. – 2015. – Т. 8. – № 2. – С. 84–89. [Gorbachev DS, Korovenkov RI. Clinical case of congenital microphthalmos with cyst. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2015;8(2):84-89. (In Russ.)]
4. Конилова О.А., Бржеский В.В. Возможности электроретинографии в исследовании этапов физиологического созревания сетчатки глаза человека в различном возрасте // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 1. – С. 59–61. [Konikova OA, Brzheskiy VV. Opportunities electroretinography in studying of physiological stages of maturation human retina at different ages. *Pediatr*. 2014;5(1):59-61. (In Russ.)]
5. Кульбаев Н.Д., Соловьева Е.П., Кантюкова Г.А. Колобоматозная киста орбиты с микрофтальмом // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4. – № 2. – С. 98–100. [Kul'baev ND, Solov'eva EP, Kanyukova GA. Colobomatous orbital cyst with microphthalmos. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2011;4(2):98-100. (In Russ.)]
6. Chaudhry IA, Arat YO, Shamsi FA, Boniuk M. Congenital microphthalmos with orbital cysts: distinct diagnostic features and management. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2004;20(6):452-457. doi: 10.1097/01.IOP.0000143716.12643.98.
7. Cho HK. Microphthalmos with cyst. *J Korean Med Science*. 1992;7(3):280-283. doi: 10.3346/jkms.1992.7.3.280.
8. Duke-Elder S. Normal and abnormal development. Congenital deformities. *System of Ophthalmology*. 1963;3(2):565-573.
9. Foxman S, Cameron JD. The clinical implications of bilateral microphthalmos with cyst. *Amer J Ophthalmol*. 1984;97:632-638. doi: 10.1016/0002-9394(84)90384-2.
10. Goldberg SH, Farber MG, Bullock JD, et al. Bilateral congenital ocular cysts. *Ophthalmic Paed Genet*. 1991;12(1):31-38. doi: 10.3109/13816819109023082.
11. Hayashi N, Repka MX, Ueno H, et al. Congenital cystic eye. *Surv Ophthalmol*. 1999;44(2):173-179. doi: 10.1016/S0039-6257(99)00084-3.
12. Kim UR, Srinivasan KG. Ocular malformation with a «double globe» appearance. *Indian J Radiol Imaging*. 2009;19(4):298-300. doi: 10.4103/0971-3026.57213.
13. Malik R, Pandya VK, Pawasthi. Congenital orbital cyst with microphthalmos. *Indian J Radiol Imaging*. 2006;18:653-654. doi: 10.4103/0971-3026.32292.
14. Pecorella I, Novacco V, Dadalt S, et al. Bilateral ocular malformations in a newborn with normal karyotype: histologic findings. *Ann Diagn Pathol*. 2002;5(5):319-325. doi: 10.1053/adpa.2002.35747.
15. Polito E, Leccisotti A. Colobomatous ocular cyst excision with globe preservation. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 1995;11:288-292. doi: 10.1097/00002341-199512000-00013.
16. Shields JA, Bakewell B, Augsburger J, Flanagan JC. Classification and incidence of space occupying lesions of the orbit. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(11):1606-1611. doi: 10.1001/archophth.1984.01040031296011.

17. Shields JA, Shields CL. Orbital cysts of childhood – classification, clinical features and management. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:281-299. doi: 10.1016/j.survophthal.2004.02.001.
18. Waring GO, Roth AM, Rodrigues MM. Clinico-pathological correlation of microphthalmos with cyst. *Amer J Ophthalmol.* 1976;82(5):714-21. doi: 10.1016/0002-9394(76)90008-8.
19. Weiss A, Martinez C, Greenwald M. Microphthalmos with cyst: Clinical presentations and computed tomographic findings. *J Pediatr Ophthalmol Strab.* 1985;22(1):6-12.

◆ Информация об авторах

Наталья Николаевна Садовникова – канд. мед. наук, офтальмологическое отделение. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natasha.sadov@mail.ru.

Владимир Александрович Шерешевский – офтальмологическое отделение. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sher370@mail.ru.

Наталья Владимировна Присич – ординатор, кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: prisichnv@rambler.ru.

Владимир Всеволодович Брзеский – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vvbzrh@yandex.ru.

Дмитрий Юрьевич Ли – интерн, кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: askaron@mail.ru.

◆ Information about the authors

Nataliia N. Sadovnikova – MD, PhD, Department of Ophthalmology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: natasha.sadov@mail.ru.

Vladimir A. Shereshevsky – Department of Ophthalmology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: sher370@mail.ru.

Prisich Natalia Vladimirovna – Resident doctor, Department of Ophthalmology with a Course of Clinical Pharmacology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: prisichnv@rambler.ru.

Vladimir Vsevolodovich Brzesky – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Ophthalmology with a Course of Clinical Pharmacology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: vvbzrh@yandex.ru.

Dmitriy Yurevich Li – Intern, Department of Ophthalmology with a Course of Clinical Pharmacology. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: askaron@mail.ru.



ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ В СВЯЗИ С УХОДОМ ЗА БОЛЬНЫМ ЧЛЕНОМ СЕМЬИ (РЕБЕНКОМ)

© В.И. Орел¹, А.С. Рукавишников¹, В.Т. Данилов¹, Г.А. Нерода¹, А.Л. Рубежов¹, П.С. Алексеев²,
В.В. Орел¹, Н.А. Гурьева¹, Л.Л. Шарафутдинова¹

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

² СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 21.10.2016

Принята к печати: 06.12.2016

Основная цель экспертизы временной нетрудоспособности — оценка состояния здоровья пациента, качества и эффективности проводимого лечения, возможности осуществлять профессиональную деятельность, а также определение степени и сроков временной утраты трудоспособности. Документом, удостоверяющим временную нетрудоспособность граждан и подтверждающим их временное освобождение от работы, является листок нетрудоспособности. Листок нетрудоспособности выдается не только в связи с заболеванием работающих граждан, но и на период отпуска по беременности и родам, в связи с карантином, а также при необходимости ухода за больным членом семьи. Экспертиза временной нетрудоспособности проводится лечащим врачом, который единолично выдает гражданину листок нетрудоспособности сроком до 15 календарных дней включительно, а в случаях, установленных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, — фельдшером либо зубным врачом, которые единолично выдают листок нетрудоспособности на срок до 10 календарных дней включительно. Продление листка нетрудоспособности на больший срок (но не более чем на 15 календарных дней единовременно) осуществляется по решению врачебной комиссии, назначаемой руководителем медицинской организации из числа врачей, прошедших обучение по вопросам проведения экспертизы временной нетрудоспособности. В данной статье проанализированы динамика заболеваемости детского населения 0–14 лет включительно и случаи ухода за данной возрастной категорией с листком нетрудоспособности в Санкт-Петербурге за период с 2011 по 2015 г.

Ключевые слова: дети 0–14 лет; общая заболеваемость; случаи ухода за больным членом семьи (ребенком); листок нетрудоспособности.

DYNAMICS OF INDICATORS OF TEMPORARY DISABILITY IN CONNECTION WITH THE CARE OF A SICK FAMILY MEMBER (CHILD)

© V.I. Orel¹, A.S. Rukavishnikov¹, V.T. Danilov¹, G.A. Neroda¹, A.L. Rubezhov¹, P.S. Alekseev²,
V.V. Orel¹, N.A. Gureva¹, L.L. Sharafutdinova¹

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

² St Petersburg Medical Information Analytic Center, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2016;7(4):159-164

Received: 21.10.2016

Accepted: 06.12.2016

Examination of temporary disability is one of the types of medical examination which aims to assess the state of health of the patient, the quality and effectiveness of the treatment, the ability to carry out professional activities, as well as determining the extent and timing of temporary disability. A document certifying temporary disability of citizens and confirming their temporary release from work, is sick leave. Piece of disability issued not only in connection with disease of working citizens, but for the period of leave for pregnancy and childbirth, in connection with the quarantine and if necessary care for a sick family member. Examination of temporary disability is the attending physician who alone gives the citizens a sick leave for a period up to 15 calendar days, and in the cases established by the authorized Federal Executive authority, paramedic

or dentist that solely give out a leaf of invalidity for the term up to 10 calendar days inclusive. Extension of sick leave for a longer period (but not more than 15 calendar days at a time), by the decision of the medical Commission appointed by the head of the medical organization the number of doctors trained in carrying out examination of temporary disability. This article analyzed the dynamics of morbidity of children population 0-14 years inclusive cases care for this age category with sick leave in Saint Petersburg for the period from 2011 to 2015.

Keywords: children 0-14 years; the total incidence of cases of care for a sick family member (a child); sick leave.

ВВЕДЕНИЕ

Экспертиза временной нетрудоспособности является одним из видов медицинской экспертизы и важнейшим разделом практического здравоохранения [5, 6].

В настоящее время вопросы экспертизы временной нетрудоспособности регулируются Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹ (далее — Закон № 323-ФЗ). Реализация указанного Федерального закона осуществляется принятыми в его исполнение Приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации от 29.06.2011 № 624н «Об утверждении порядка выдачи листов нетрудоспособности»² (далее — Порядок) и Приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации»³ (далее — Приказ № 502н).

В соответствии с частью 1 ст. 59 Закона № 323-ФЗ экспертиза временной нетрудоспособности граждан в связи с заболеваниями, травмами, отравлениями и иными состояниями, связанными с временной потерей трудоспособности, долечиванием в санаторно-курортных организациях, при необходимости ухода за больным членом семьи, в связи с карантинном, на время протезирования в стационарных условиях, в связи с беременностью и родами, при усыновлении ребенка проводится в целях определения способности работника осуществлять трудовую деятельность, необходимости и сроков временного или постоянного перевода работника по состоянию здоровья на другую работу, а также принятия решения о направлении гражданина на медико-социальную экспертизу.

Оплата листов нетрудоспособности и размер пособия регламентируется статьей 6 Федерального закона Российской Федерации от 25.12.2006 № 255-ФЗ

«Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством»⁴ (далее — Закон № 255-ФЗ). Изменения, внесенные в Закон № 255-ФЗ Федеральными законами от 09.02.2009 № 13-ФЗ, от 25.11.2013 № 317-ФЗ, от 31.12.2014 № 495-ФЗ, в ряде оговоренных случаев разрешают выдачу и оплату листов нетрудоспособности по уходу за больным членом семьи до 18-летнего возраста (дети 15–17 лет).

Настоящим Федеральным законом установлено, что пособие по временной нетрудоспособности выплачивается в следующем размере:

- 1) при страховом стаже 8 и более лет — 100 % среднего заработка;
- 2) при страховом стаже от 5 до 8 лет — 80 % среднего заработка;
- 3) при страховом стаже до 5 лет — 60 % среднего заработка.

Если ребенок лечится дома, то есть амбулаторно, то первые 10 дней листа нетрудоспособности будут оплачены в зависимости от страхового стажа ухаживающего лица, а все остальные дни будут оплачены в размере 50 % его среднего заработка.

Когда листок нетрудоспособности по уходу выдан при лечении ребенка в стационаре, размер пособия зависит от страхового стажа ухаживающего лица.

ЦЕЛЬ

Изучить динамику общей заболеваемости детей 0–14 лет и провести сравнение показателей общей заболеваемости детей 0–14 лет и случаев ухода за данной категорией с листком нетрудоспособности в Санкт-Петербурге в 2011–2015 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы применялись аналитический и статистический методы. Анализировались данные отчетных статистических форм № 16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» и статистической формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской ор-

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

² Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 29.06.2011 № 624н «Об утверждении порядка выдачи листов нетрудоспособности».

³ Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации».

⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 25.12.2006 № 255-ФЗ «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством».

ганизации», утвержденные⁵ Приказом Федеральной службы государственной статистики от 25.12.2014 № 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения», за 2011–2015 гг. в Санкт-Петербурге.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования нами было проведено сравнение показателей общей заболеваемости детей 0–14 лет и случаев ухода за больными членами семьи (дети 0–14 лет) с листком нетрудоспособности. Так как число случаев ухода за больными членами семьи (детьми) в возрасте 0–14 лет составляет 98,8 % от всех случаев, то случаи ухода за больными детьми в возрасте 15–17 лет признаны статистически незначимыми и не рассматривались.

В 2012 г. показатели общей заболеваемости детей повысились по сравнению с 2011 г. на 0,89 %. С 2013 г. наметилась тенденция к снижению общей заболеваемости детского населения (0–14 лет). Темп снижения общей заболеваемости за 3 года составил 5,1 %. В 2015 г. показатель общей заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет составил 2457,0, в 2014 г. — 2565,8, в 2013 г. — 2586,7 на 1000 соответствующего населения. В структуре заболеваемости данной возрастной группы в течение всего исследуемого периода (2011–2015) ведущее место занимают болезни органов дыхания, из них порядка 95,0 % приходится на ОРВИ и грипп [1, 2].

Форма № 16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» не дает полной инфор-

мации о детях (пол, возраст), нуждаемость которых в уходе определялась лечащими врачами и удостоверялась выдачей листков нетрудоспособности лицам, фактически осуществлявшим уход, но дает возможность проанализировать половозрастную структуру лиц, осуществлявших уход, число дней и случаев временной нетрудоспособности, связанной с уходом за больным членом семьи. Также не представляется возможным проанализировать число случаев и дней ухода при различных, в том числе и социально значимых, заболеваниях у детей.

При сравнении темпов снижения показателей общей заболеваемости детей 0–14 лет и временной нетрудоспособности по уходу за больным ребенком получены следующие результаты. В то время как общая заболеваемость снизилась за анализируемый период на 8,6 %, число случаев ухода с листком нетрудоспособности за данным контингентом детей за тот же период снизилось на 19,1 %. Так, в 2011 г. показатель составил 292,6, а в 2015 г. — 236,7 на 1000 соответствующего населения.

Таким образом, снижение случаев ухода с листком нетрудоспособности в 2,2 раза превышает снижение общей заболеваемости детей 0–14 лет (рис. 1).

Согласно статье 2 Семейного кодекса Российской Федерации⁶ (Федеральный закон от 29.12.1995 № 223) членами семьи являются: супруги, родители и дети (усыновители и усыновленные), а в случаях и в пределах, предусмотренных семейным законодательством, и другие родственники. В соответствии с требованиями Порядка листок нетрудоспособности выдается одному из членов семьи либо опеку-ну, попечителю или иному родственнику, непосредственно (фактически) осуществляющему уход.

⁵ Приказ Федеральной службы государственной статистики от 25.12.2014 № 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения».

⁶ Семейный кодекс Российской Федерации от 29.12.1995 № 223-ФЗ.

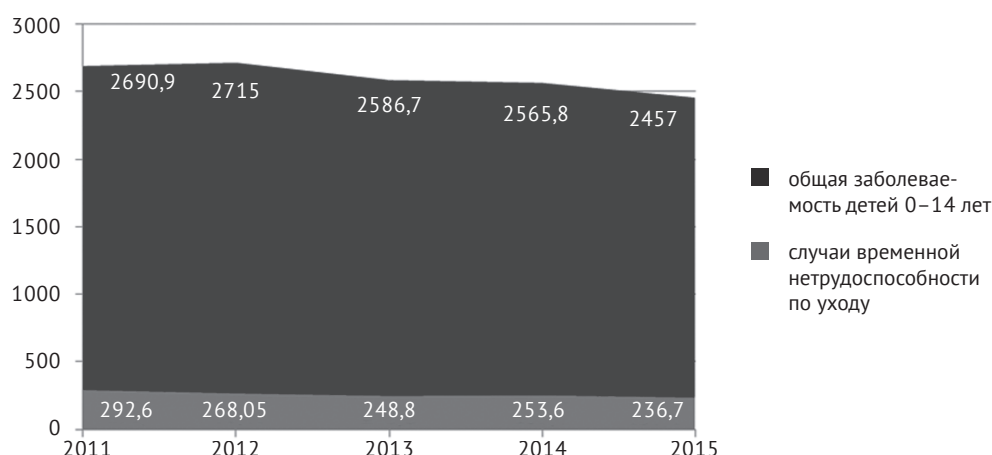


Рис. 1. Соотношение общей заболеваемости детей 0–14 лет и случаев ухода за ними с листком нетрудоспособности в Санкт-Петербурге (на 1000 детей соответствующего возраста)

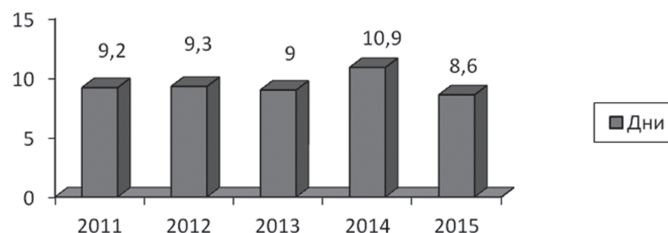


Рис. 2. Динамика длительности одного случая временной нетрудоспособности по уходу за больным ребенком

Лечащий врач имеет право выдать листок нетрудоспособности члену семьи, который будет непосредственно осуществлять уход за больным ребенком. При этом ухаживающее лицо должно быть застраховано по обязательному социальному страхованию, то есть должно работать по трудовому договору или быть «самозанятым гражданином», не находиться в очередном оплачиваемом отпуске, отпуске без сохранения содержания (за «свой счет»), отпуске по беременности и родам, отпуске по уходу за ребенком до достижения им возраста 3 лет.

Если в период отпуска по уходу за ребенком до достижения им возраста 3 лет ухаживающее лицо выполняет работу на условиях неполного рабочего времени или на дому, листок нетрудоспособности по уходу за ребенком выдается на общих основаниях. В случаях когда члену семьи, имеющему листок нетрудоспособности по уходу за ребенком, необходимо в силу сложившихся обстоятельств срочно приступить к трудовой деятельности, а ребенок продолжает нуждаться в уходе в связи с заболеванием, листок нетрудоспособности может быть выдан разным членам семьи попеременно в пределах установленных общих сроков (пункт 36 Порядка). Данные экспертизы временной нетрудоспособности в зависимости от диагнозов заболеваний (травм), видов медицинской помощи (первичная медико-санитарная; специализированная; скорая, паллиативная), условий, в которых оказывается медицинская помощь, вносятся лечащим врачом и (или) по решению медицинской комиссии в «Историю развития ребенка» (учетная ф. № 112/у), «Медицинскую карту пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (учетная ф. № 25/у), «Медицинскую карту стационарного больного» (учетная ф. № 003/у). Оформляется и иная медицинская документация в соответствии с утвержденными формами и инструкциями по ее ведению и оформлению [3].

Согласно данным отчетной формы № 16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» за период с 2011 по 2015 г. листки нетрудоспособности по уходу за больным ребенком чаще выдавались женщинам. Так, в структуре лиц, имеющих листок нетрудоспособности по уходу за больным ребенком, женщины составляли от 90,2 % в 2012 г. до 93,4 % в 2011 г. В среднем за пятилетний период наблю-

дения женщины составили 91,8 %. Среди всех возрастных категорий, включенных в форму № 16-ВН, более 70,0 % случаев получения листка нетрудоспособности по уходу приходится на женщин возрастной группы от 25 до 39 лет (можно предположить, что это матери больных детей). Работающие лица пенсионного возраста (женщины от 55 лет и мужчины от 60 лет и старше) получали листок нетрудоспособности по уходу за больным ребенком 0–14 лет в 1,96 % случаев в 2014 г. до 2,42 % в 2012 г., при этом женщинам оформлялся листок нетрудоспособности в 10–12 раз чаще, чем мужчинам.

Также нами определена длительность одного случая ухода за больным ребенком. За период исследования продолжительность одного случая временной нетрудоспособности по уходу колебалась от 8,6 дня в 2015 г. до 10,9 в 2014 г. (рис. 2).

В настоящее время наметилась тенденция к более раннему выходу работающих матерей из декретного отпуска и отпуска по уходу за ребенком до 3 лет. Около 27,0 % всех мам выходят на работу до окончания декретного отпуска [4]. При таком раннем выходе на работу матери ребенок рано начинает посещать дошкольное образовательное учреждение, а это увеличивает риск возникновения заболеваний, особенно в период адаптации к новым условиям. В такой ситуации следовало бы ожидать увеличения числа листков нетрудоспособности, оформленных по уходу за больным членом семьи (ребенком). Однако, по данным нашего исследования, наблюдается обратная тенденция.

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что члены семьи, непосредственно осуществляющие уход, в силу сложившейся экономической ситуации не во всех случаях заболевания детей могут оставить работу и реализовать свое право на получение листка нетрудоспособности по уходу за больным ребенком, а привлекают к уходу других, неработающих старших членов семьи, оставляя больного и нуждающегося в уходе ребенка без материнского ухода.

Еще одна причина снижения случаев ухода за больным членом семьи с листком нетрудоспособности может быть связана с ограничениями по оплате дней нетрудоспособности по уходу в календарном году, установленными Законом № 255-ФЗ:

- в случае ухода за больным ребенком в возрасте до 7 лет оплата листка нетрудоспособности будет произведена за весь период лечения ребенка в амбулаторных условиях или совместного пребывания с ребенком в медицинской организации при оказании ему медицинской помощи в стационарных условиях, но не более чем за 60 календарных дней в календарном году по всем случаям ухода за этим ребенком, а в случае заболевания ребенка, включенного в перечень заболеваний, не более чем за 90 календарных дней в календарном году по всем случаям ухода за этим ребенком в связи с указанным заболеванием;
- листок нетрудоспособности, выданный по уходу за больным ребенком в возрасте от 7 до 15 лет, будет оплачен за период до 15 календарных дней по каждому случаю лечения ребенка в амбулаторных условиях или совместного пребывания с ребенком в медицинской организации при оказании ему медицинской помощи в стационарных условиях, но не более чем за 45 календарных дней в календарном году по всем случаям ухода за этим ребенком. Таким образом, исчерпав «лимит» оплачиваемых дней, ухаживающие лица ищут альтернативные пути для осуществления ухода.

Нельзя исключить из перечня возможных причин и то, что на предприятиях негосударственного сектора экономики еще не изжита система заработной платы «в конверте», что значительно снижает величину среднего заработка и влияет на размер пособия по временной нетрудоспособности и на частоту получения листка нетрудоспособности по уходу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что:

- женщины в 10 раз чаще получают листки нетрудоспособности по уходу за больным ребенком, и, как правило, это матери;
- случаи ухода за больным ребенком с листком нетрудоспособности, снижаются более высокими темпами, чем показатели общей заболеваемости детей 0–14 лет, что объясняется непростой социально-экономической ситуацией, влиянием норм законодательства по ограничению количества оплачиваемых дней нетрудоспособности по уходу в календарном году, а также «особыми» условиями

работы на предприятиях негосударственного сектора экономики, таких как зарплата в «конверте» и страх работника потерять работу из-за претензий работодателя в связи с отсутствием его на работе даже по листку нетрудоспособности и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцов И.М. Здоровье и нездоровье ребенка как основа профессионального мировоззрения и повседневной практики детского врача // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 2. – С. 6–13. [Vorontsov IM. Health and child's illness as basis of professional outlook and daily practice of the children's doctor. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 1999;(2):6-13. (In Russ.)]
2. Ким А.В., Середа В.М., Гурьева Н.А., Шарафутдинова Л.Л. Служба охраны здоровья матери и ребенка Санкт-Петербурга в 2015 году: Информационно-аналитический сборник / Под ред. проф. В.И. Орла, проф. С.В. Рычковой. – СПб.: СПбГПМУ, 2016. [Kim AV, Sereda VM, Gureva NA, Sharafutdinova LL. The health of the mother and child Saint Petersburg in 2015: Information-analytical collection. Ed by V.I. Orel, S.V. Rychkova. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2016. (In Russ.)]
3. Мелехин А.И. Экспертиза временной нетрудоспособности: проблемы и опыт решения // Вестник государственного социального страхования. – 2012. – № 9. – С. 35–45. [Melehin AI. Examination of temporary incapacity for work: problems and experience of the solution. *Vestnik gosudarstvennogo sotsialnogo strahovaniya*. 2012;(9):35-45. (In Russ.)]
4. Орел В.И., Чолоян С.Б., Середа В.М., и др. Клинико-экономические особенности профилактической работы с детьми до 3 лет // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 3. – С. 55–61. [Orel VI, Choloyan SB, Sereda VM, et al. Clinical and economic peculiarities of preventive work with children up to 3 years. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;(3):55-61. (In Russ.)]
5. Островский К.В., Орел В.И., Ким А.В., Шарафутдинова Л.Л. Экспертиза временной нетрудоспособности: Учебное пособие. – СПб., 2013. [Ostrovskij KV, Orel VI, Kim AV, Sharafutdinova LL. Examination of temporary disability. Saint Petersburg; 2013. (In Russ.)]
6. Старовойтова И.М., Саркисов К.А., Потехин Н.П. Медицинская экспертиза. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Starovoitova IM, Sarkisov KA, Potekhin NP. Meditsinskaya ekspertiza. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

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

◆ Information about the authors

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

◆ Информация об авторах

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

Вячеслав Трофимович Данилов — ассистент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

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

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

Павел Сергеевич Алексеев — заместитель директора. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр». E-mail: AlekseevP@spbmiac.ru.

Вячеслав Васильевич Орел — ассистент, кафедра реабилитации ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

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

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

◆ Information about the authors

Alexey S. Rukavishnikov — MD, PhD, Associate Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organisation and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Vyacheslav T. Danilov — Assistant Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organisation and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Gennady A. Neroda — MD, PhD, Associate Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organisation and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Alexander L. Rubezhov — MD, PhD, Associate Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organisation and AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Pavel S. Alekseev — Deputy Director. St Petersburg Medical Information Analytic Center. E-mail: AlekseevP@spbmiac.ru.

Vyacheslav V. Orel — Associate Professor. Department of rehabilitation AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

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

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



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

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 «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой

работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@n-l.ru или через online-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@n-l.ru 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@n-l.ru или через online-формы <http://gpma.ru/science/pediatr>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

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

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

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. **Структура рукописи** должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

- Название статьи.

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города,

страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete*

venosus superficialis), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или 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 НЕАНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

- Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinske og jusstudenter. Tidsskr Nor Lægeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II.

Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ).]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфе-

ра, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ).]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ).]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnoy mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ).] Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovaniye izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ).]

Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (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. 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.

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 со-

ответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литер А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60. E-mail: nl@n-l.ru. Сайт журнала: <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.