

2016
ТОМ 7 Volume
Выпуск 2 Issue

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

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:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального 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.

Проект-макет: Фролов В. Н.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —
<http://www.pediatr.gpma.ru>
<http://www.nauka.gpma.ru>
<http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ООО «Издательство Н-Л»

Родин В. Г. (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. 29.

Тираж 1000 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 147.

Подписано в печать 27.06.2016.

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

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

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

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)

Pediatrician (St. Petersburg)

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Л.Н. Аббакумова, В.Г. Арсентьев, С.Ф. Гнусаев,
И.И. Иванова, Т.И. Кадурина, Е.Л. Трисветова,
В.В. Чемоданов, М.Л. Чухловина*

Наследственные и многофакторные
нарушения соединительной ткани у детей.
Алгоритмы диагностики. Тактика ведения.
Российские рекомендации 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Д.В. Ашерова-Юшкова, М.А. Ковалёва,
Т.В. Чапарова, А.А. Шмелёва, Е. В. Городова,
А.Ю. Лященко, Ю.С. Баданина, М.О. Протасова,
А.А. Пелевина, С.Н. Кочешков*

Возможности уменьшения летальности в отделении
реанимации и интенсивной терапии новорожденных...40

*Л.А. Желенина, А.Н. Галустян, Н.Б. Платонова,
М.В. Куропатенко*

Вклад перинатальных факторов риска
в формирование фенотипов бронхиальной астмы
в детском возрасте.....47

М.Л. Чухловина, Д.В. Заславский, Е.А. Бичун
Клинические проявления нейросифилиса у женщин
репродуктивного возраста.....57

С.А. Лытаев, Д.С. Сусин
ПЭТ — диагностика когнитивных нарушений
у пациентов с болезнью Паркинсона 63

*Т.Р. Стучевская, Д.И. Руденко, В. М. Казаков,
О.Ф. Позднякова, А.В. Поздняков, А.А. Скоромец,
Л.А. Тютин*
Признаки МРТ-поражения головного
мозга у больных с классическим боковым
амиотрофическим склерозом 69

*В.К. Юрьев, А.Г. Сердюков, Ц.М. Теблеев,
В.Г. Пузырев*
Контрацептивное поведение женщин
республики Калмыкия 79

*М.В. Константинова, А.Г. Васильев,
Н.А. Верлов, М.Р. Артеменко*
Увеличение интенсивности ангиогенеза в области
механического повреждения кожных покровов на фоне
применения препарата Неоскин 85

*А.В. Орлов, В.Н. Ковалев, М.Н. Игнатьева,
Л.А. Антипова, Е.А. Егорова, М.О. Волкова*
Технические аспекты взятия и транспортировки
мокроты у пациентов с муковисцидозом 92

◆ EDITORIAL

*L.N. Abbakumova, V.G. Arsentev, S.F. Gnusaev,
I.I. Ivanova, T.I. Kadurina, E.L. Trisvetova,
V.V. Chemodanov, M.L. Chuhlovina*

Multifactorial and hereditary connective
tissue disorders in children.
Diagnostic algorithms. Management tactics.
Russian guidelines 5

◆ ORIGINAL PAPERS

*D.V. Asherova-Jushkova, M.A. Kovaljova,
T.V. Chaparova, A.A. Shmeljova, E. V. Gorodova,
A.Ju. Ljasthenko, Ju.S. Badanina, M.O. Protasova,
A.A. Pelevina, S.N. Kocheshkov*

The possibility of reducing mortality in the neonatal
intensive care unit 40

*L.A. Zhelenina, A.N. Galustian, N.B. Platonova,
M.V. Kuropatenko*
Contribution of prenatal factors and
in formation of asthma phenotypes
in children 47

M.L. Chuhlovina, D.V. Zaslavsky, E.A. Bichun
Clinical manifestations of neurosyphilis in women
of reproductive age 57

S.A. Lytaev, D.S. Susin
PET — diagnostics of cognitive impairment
in patients with Parkinson's disease.....63

*T.R. Stuchevskaya, D.I. Rudenko, V.M. Kazakov,
O.F. Pozdniakova, A.V. Pozdniakov, A.A. Skoromets,
L.A. Tutin*
Signs of MRI affection of brain
in classical Amyotrophic Lateral
Sclerosis patients.....69

*V.K. Iur'ev, A.G. Serdjukov, C.M. Tebleev,
V.G. Puzyrev*
Contraceptive behavior in women in the Republic
of Kalmykia 79

*M.V. Konstantinova, A.G. Vasiliev,
N.A. Verlov, M.R. Artemenko*
Boosting Angiogenesis in Skin Mechanical
Trauma Area by means of Neoskin
Skin-Substitute Preparation 85

*A.V. Orlov, V.N. Kovalev, M.N. Ignat'eva,
L.A. Antipova, E.A. Egorova, M.O. Volkova*
The technical aspects of collecting and transporting
the sputum cystic fibrosis patients 92

◆ ОБЗОРЫ

*М.С. Моталкина, С.А. Кулева, С.М. Алексеев,
И.С. Зюзгин, Л.В. Филатова, А.С. Жабина,
А.А. Рязанкина, А.С. Артемьева,
Т.Ю. Семиглазова*

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток:
прошлое, настоящее и будущее 96

Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников

К вопросу об интерстициальных заболеваниях
легких у детей: диффузные нарушения роста
и развития легких 104

*А.Г. Баиндурашвили, К.И. Шапиро,
Л.А. Дрожджина, А.Н. Вишняков*

Показатели и динамика травм костно-мышечной
системы у детей Санкт-Петербурга в современных
условиях 113

А.А. Костылев, В.Б. Силков, М.В. Белогурова

Новообразования как одна из причин синдрома
пальпируемой опухоли брюшной полости у детей 121

*Н.А. Верлов, А.П. Трашков, М.А. Пахомова,
Н.В. Хайцев, Е.И. Малышев*

Биомоделирование ангиогенеза 127

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

*О.В. Александрова, А.Е. Ткаченко,
И.В. Кушнарева*

Когнитивная оценка родственниками причин
заболевания ребенка (на примере детей с тяжелыми
хроническими и неизлечимыми заболеваниями) 135

◆ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

И.Н. Суренкова, Г.А. Суслова, А.П. Скоромец

О системе реабилитации недоношенных
детей в Санкт-Петербурге, концепция шаговой
доступности 140

С.Л. Акимова

Ежедневная жизнь людей с ограниченными
возможностями: опыт города Лаппеенранта 145

А.Е. Ткаченко, И.В. Кушнарева

Оказание паллиативной медицинской
помощи детям в амбулаторных условиях 154

◆ REVIEWS

*M.S. Motalkina, S.A. Kulyova, S.M. Alexeev,
I.S. Zuzgin, L.V. Filatova, A.S. Zhabina,
A.S. Artemyeva, A.A. Rjazankina,
T.Yu. Semiglazova*

Mobilization of stem cell:
past, present and future 96

E.V. Boitsova, D.Yu. Ovsyannikov

On the question of interstitial lung diseases
in children: diffuse disorders of growth and
development of the lungs 104

*A.G. Baindurashvili, K.I. Shapiro,
L.A. Drozhzhina, A.N. Vishniakov*

Indicators and dynamics of injuries of the
musculoskeletal system in children of
St Petersburg in the current conditions 113

A.A. Kostylev, V.B. Silcov, M.B. Belogurova

Neoplasms, as one of the causes of the syndrome
of palpable abdominal tumor in children 121

*N.A. Verlov, A.P. Trashkov, M.A. Pahomova,
N.V. Haitsev, E.I. Malyshev*

Biomodelling Angiogenesis 127

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

*O.V. Alexandrova, A.E. Tkachenko,
I.V. Kushnareva*

Cognitive Assessment of Causes of a Child's Disease
by Relatives of the Child (based on a study of children
with severe chronic and incurable diseases) 135

◆ ORGANIZATION
OF HEALTH CARE

I.N. Surenkova, G.A. Suslova, A.P. Skoromets

About the system of rehabilitation
of preterm infants within walking
distance 140

S.L. Akimova

The daily life of people with disabilities: experience
of Lappeenranta 145

A.E. Tkachenko, I.V. Kushnareva

Rendering pediatric palliative medical care
on outpatient basis 154

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Т.М. Чернова, Е.В. Баракина, Р.З. Заркуа
Опыт применения рекомбинантного интерферона-альфа
с таурином в терапии врожденной цитомегаловирусной
инфекции у амбулаторных детей 158

*М.А. Беляшова, Ш.А. Гитинов,
Д.Ю. Овсянников*
Респираторные проявления синдрома Дауна 164

*А.А. Кузнецова, А.А. Пахомова, С.И. Петрова,
Ю.В. Пешехонова*
Нейроэндокринная гиперплазия у младенцев 170

◆ МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Конференция педиатров-нефрологов, урологов
«Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается» 177

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 226

◆ CLINICAL CASE

T.M. Chernova, E.V. Barakina, R.Z. Zarkua
Experience using recombinant interferon-alpha
with taurine therapy of congenital cytomegalovirus
infection in children 158

*M.A. Beljashova, Sh.A. Gitinov,
D.Yu. Ovsjannikov*
Respiratory manifestations of Down syndrome 164

*A.A. Kuznetsova, A.A. Pakhomova, S.I. Petrova,
Yu.V. Peshekhonova*
Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy 170

◆ CONFERENCE PROCEEDINGS

Conference of pediatricians-nephrologists, urologists
“In memory of Albert Vazgenovich Papayan” 177

◆ INFORMATION

Rules for authors 226



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И МНОГОФАКТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ. РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

© Л.Н. Аббакумова¹, В.Г. Арсентьев², С.Ф. Гнусаев³, И.И. Иванова³, Т.И. Кадурина⁴,
Е.Л. Трисветова⁵, В.В. Чемоданов⁶, М.Л. Чухловина¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

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

³ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России;

⁴ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург»;

⁵УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь, Минск;

⁶ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России

Поступила в редакцию: 12.02.2016

Принята к печати: 15.04.2016

Резюме. Моногенные формы наследственных нарушений соединительной ткани и дисплазии соединительной ткани полигенно-многофакторной природы достаточно распространены в популяции. Однако, несмотря на высокий уровень современных молекулярных технологий, уточнение их нозологической формы на сегодня по-прежнему остается отдаленной перспективой. Эти трудности обусловлены большим разнообразием мутаций, выраженным клиническим полиморфизмом их фенотипических проявлений, значительными размерами генов, кодирующих белки соединительной ткани, редкостью мажорных мутаций и малой доступностью молекулярно-генетических методов исследования для верификации диагноза. Уточнение частоты встречаемости дисплазий соединительной ткани затруднено отсутствием единой терминологии, унифицированных критериев диагностики, а также практической недоступностью современных молекулярно-генетических методов для выявления данной гетерогенной патологии. Первая часть рекомендаций посвящена педиатрическим аспектам диагностики наследственных нарушений соединительной ткани, имеющих согласованные международные критерии диагностики, и дисплазий соединительной ткани. Подробно освещены принципы ведения и тактики лечения пациентов с этой патологией. Внимание исследователей направлено на изучение проблемы модифицирующего влияния данной патологии на характер течения практически всех заболеваний. Это обосновывает целесообразность внесения дополнений к стандартам обследования и ведения этих больных с обязательным включением в комплексную терапию основного заболевания дополнительных лечебно-реабилитационных мероприятий, корригирующих нарушения, вызванные сопутствующей патологией.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани; наследственные нарушения соединительной ткани; диагностические критерии; синдром гипермобильности суставов; синдром Марфана; синдром Элерса – Данло.

MULTIFACTORIAL AND HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS IN CHILDREN. DIAGNOSTIC ALGORITHMS. MANAGEMENT TACTICS. RUSSIAN GUIDELINES

© L.N. Abbakumova¹, V.G. Arsentev², S.F. Gnusaev³, I.I. Ivanova³, T.I. Kadurina⁴, E.L. Trisvetova⁵,
V.V. Chemodanov⁶, M.L. Chuhlovina¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Tver State Medical University, Russia;

⁴Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁵Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;

⁶Ivanovo State Medical Academy, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(2):5-39

Received: 12.02.2016

Accepted: 15.04.2016

Abstract. Monogenic forms of inherited disorders of connective tissue and multifactorial connective tissue dysplasia are quite common in the population. Despite the high level of modern molecular techniques, clarification of their nosology of today, still remains a distant prospect. These difficulties are due to a large variety of mutations expressed their phenotypic polymorphism clinical manifestations, the considerable size of the genes encoding the proteins of the connective tissue, a rarity major mutations and low availability of molecular genetic research methods to verify the diagnosis. Clarification of 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 this heterogeneous pathology. The first part is devoted to the recommendations of the pediatric aspects of diagnosis of hereditary disorders of connective tissue with agreed international diagnostic criteria, and connective tissue dysplasia. Details covered principles of tactics and treatment of patients with this pathology. The attention of researchers aimed at studying the problems of the modifying effect of this disease on the nature of the flow of almost all diseases. This proves the feasibility of making additions to the standards of inspection and management of these patients with the mandatory inclusion of a comprehensive treatment of the underlying disease additional treatment and rehabilitation, correcting disorders caused by comorbidities.

Keywords: connective tissue dysplasia; heritable connective tissue disorders; diagnostic criteria; joints hypermobility syndrome; Marfan syndrome; Ehlers-Danlos syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Моногенные формы наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) и дисплазии соединительной ткани (ДСТ) полигенно-многофакторной природы, видимо, достаточно часто распространены в популяции. Однако, несмотря на высокий уровень современных молекулярных технологий, уточнение нозологической формы ННСТ на сегодня по-прежнему остается отдаленной перспективой. Эти трудности обусловлены большим разнообразием мутаций, выраженным клиническим полиморфизмом их фенотипических проявлений, значительными размерами генов, кодирующих многочисленные белки соединительной ткани, редкостью мажорных мутаций и малой пригодностью классических молекулярно-генетических методов исследования для верификации диагноза. Уточнение частоты встречаемости ДСТ затруднено отсутствием единой терминологии, унифицированных критериев диагностики и отбора однотипных групп пациентов, а также практической недоступностью современных молекулярно-генетических методов для выявления генетической предрасположенности к данной гетерогенной патологии. В последнее десятилетие интерес к проблеме ДСТ резко возрос, а центр научно-практических интересов ощутимо сместился с Запада в Россию. Внимание отечественных исследователей направлено на изучение пробле-

мы модифицирующего влияния данной патологии на характер течения практически всех заболеваний [3, 19, 23, 25, 31, 32, 41]. Это обосновывает целесообразность внесения дополнений к стандартам обследования и ведения этих больных с обязательным включением в комплексную терапию основного заболевания дополнительных лечебно-реабилитационных мероприятий, корригирующих нарушения, вызванные сопутствующей патологией [18].

Знание основных принципов диагностики и лечения ННСТ и ДСТ необходимо врачам всех специальностей уже сегодня. Настоящие рекомендации основаны на современном международном опыте, а также принципе преемственности в трактовке данной патологии отечественными кардиологами и терапевтами. Наша цель — помочь врачу разобраться в вопросах терминологии, классификации, особенностях диагностики у детей ряда моногенных заболеваний соединительной ткани (СТ), имеющих согласованные международные критерии выявления, а также унифицировать подходы к диагностике ДСТ и наиболее значимых фенотипов. Это позволит сравнить полученные разными исследователями результаты, а представленные алгоритмы клинической диагностики в сочетании с современными методами молекулярно-генетических исследований могут дать важные результаты в отношении идентификации причинных генов. Первая часть рекомендаций

посвящена педиатрическим аспектам диагностики ННСТ, имеющих согласованные международные критерии диагностики, и соединительнотканых дисплазий. Подробно освещены общие принципы ведения и тактика лечения пациентов с различными заболеваниями СТ. Во второй части рекомендаций будут изложены особенности течения и тактики ведения различных заболеваний на фоне сопутствующей соединительнотканной патологии.

1. ОСНОВНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Терминология. Термин ДСТ введен Р. Beighton в 1988 году [45]. В Российской Федерации он был признан в 1990 году на конференции по ДСТ в г. Омске [37]. В последние годы координирующим научным звеном в вопросах систематизации данных о ННСТ стала научно-исследовательская лаборатория соединительнотканых дисплазий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова во главе с профессором Э.В. Земцовским. По его инициативе в 2007 году были созданы Комитет экспертов и рабочая группа по формированию согласительного документа на данную тему. Первые национальные рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» были утверждены и изданы в 2009 году [27], а уже в 2012 году была выпущена их новая редакция [28]. Важным условием координационных исследований является согласование терминологии. Следует употреблять следующие единые термины и дефиниции.

ННСТ — гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза.

ДСТ — гетерогенная группа заболеваний СТ полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Вполне логично предположить, что под маской ДСТ сегодня скрывается значительное количество генетически неоднородных моногенных ННСТ, обусловленных «мягкими» мутациями, протекающих со стертой клинической картиной либо еще не диагностированные формы.

Малые аномалии развития (МАР) — наследуемые или врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, способные при определенных условиях стать причиной развития нарушений его функции.

Врожденные пороки развития — врожденные отклонения органа от нормального анатомического строения, приводящие к клинически значимым нарушениям его функции.

ННСТ (синонимы: наследственные заболевания соединительной ткани (НЗСТ); ранее в России — дифференцированные ДСТ, синдромальные ДСТ) характеризуются четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, а во многих случаях — верифицированным молекулярным диагнозом. ННСТ с локализованным дефектом имеют шифр в ОМIM — электронном каталоге наследственных заболеваний (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) Национального центра биотехнологической информации США (NCBI) [72]. В МКБ-10 к классу XVII (врожденные аномалии и пороки) отнесены только пять нозологических форм ННСТ: синдром Элерса–Данло (Q79.6), синдром Марфана (Q87.4), несовершенный остеогенез (Q78.0), синдром гипермобильности суставов (M35.7) и пролапс митрального клапана (I34.1).

В настоящее время описано свыше 250 ННСТ, обусловленных мутациями в генах коллагенов и белков внеклеточного матрикса. Более 70 нозологических форм обусловлены мутациями в около 30 генах коллагенов и ферментов их биосинтеза [17]. Верификация диагноза ННСТ, несмотря на высокий уровень молекулярных технологий, пока затруднена. Это обусловлено большим разнообразием мутаций и выраженным клиническим полиморфизмом. Например, разные мутации в одном и том же гене могут приводить к совершенно разным по клинике заболеваниям, что связано с многофункциональностью соответствующего белка.

В то же время возможно развитие клинически сходных заболеваний при повреждении разных генов. Данное обстоятельство объясняется тем, что продукты разных генов могут взаимодействовать между собой, формируя сложные белковые комплексы или участвуя в единой метаболической цепи. Проблема молекулярной диагностики ННСТ усугубляется большими размерами многих генов (более 500 тысяч пар нуклеотидов), кодирующих многочисленные белки СТ, и редкостью мажорных (доминирующих по частоте) мутаций. Классические молекулярно-генетические методы, применяемые для поиска новых мутаций (различные варианты ПЦР-анализа), малопригодны для диагностики ННСТ. Вместе с тем появившиеся в последние годы высокоскоростные методы секвенирования (определения нуклеотидной последовательности) ДНК нового поколения (New Generation Sequence) позволяют надеяться, что проблема поиска генов, ответственных за возникновение ННСТ, и иденти-

фикации в них мутаций в ближайшее время будет полностью решена. Особенно привлекателен метод *прямого секвенирования экзонов*, т. е. кодирующих фрагментов генов. При этом секвенируется не весь геном (3,2 млрд нуклеотидов), а только его смысловая (белок-кодирующая) часть всех генов (около 8 млн пар нуклеотидов), что позволяет всего за несколько часов выявить в них все мутации. Серьезным преимуществом данной методики в отличие от полногеномного секвенирования является возможность точной идентификации любых типов мутаций у каждого больного. Последнее обстоятельство с учетом выраженного клинического полиморфизма ННСТ представляется особенно важным [4–6]. Методика экзонного секвенирования в настоящее время доступна и в нашей стране, однако далека от разрешения проблема, как сделать эту технологию массовой, то есть доступной для практики.

ДСТ (ранее в России: недифференцированная ДСТ, синдром ДСТ, мезинхимальная недостаточность и др.) характеризуется многообразием клинических проявлений — от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии нередко с прогрессивным течением, не укладывающейся ни в одно из известных моногенных заболеваний СТ. Данная патология может быть отнесена к XIII классу (болезни костно-мышечной системы и СТ) МКБ-10. ДСТ, видимо, достаточно часто встречаются в практике врача-педиатра, достигая, по данным ряда авторов, от 9,8 до 35,7% [7, 22, 33, 35]. Подобный разброс свидетельствует о том, что их истинная популяционная частота просто неизвестна. ДСТ остаются недостаточно изученной проблемой, что обусловлено их клинической гетерогенностью, отсутствием унифицированной терминологии, общепринятых критериев диагностики и оценки степени тяжести. В последнее десятилетие интерес к данной проблеме чрезвычайно возрос, что во многом обусловлено модифицирующим и, как правило, негативным влиянием данной патологии на течение, прогноз и лечение самых различных заболеваний. Это диктует целесообразность внесения дополнений к стандартам обследования и терапии подобных больных и обязательного включения в комплексное лечение основного заболевания дополнительных лечебно-реабилитационных мероприятий, корректирующих нарушения, вызванные сопутствующей соединительнотканной патологией.

ДСТ — гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса СТ. В основе формирования данной патологии лежит

сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов [58].

Учитывая полиорганность и полисистемность поражения при ДСТ, можно предположить, что число *генов-кандидатов* при данной патологии превышает несколько сотен. Одни и те же гены и полиморфизмы ДСТ могут быть ассоциированы с разными многофакторными заболеваниями. Для соединительнотканых нарушений — это прежде всего болезни наиболее коллагенизированных органов-мишеней: желудочно-кишечного тракта, нервной, мочевыделительной, бронхолегочной, эндокринной систем и разнообразная аутоиммунная патология. В настоящее время имеется небольшое число исследований, посвященных изучению генетической предрасположенности к ДСТ [4, 23, 25, 59]. Перспективным направлением изучения генетических факторов риска развития ДСТ может стать широкое внедрение метода *полногеномного сканирования ассоциаций* (GWAS) в клиническую практику. Это позволит идентифицировать различные генетические полиморфизмы, лежащие в основе формирования патологии, установить причины клинической вариабельности ее течения, а также решить вопросы индивидуального подбора терапии, выявить лиц, предрасположенных к формированию ДСТ либо возникновению ассоциированной с ними соматической патологии, и проводить превентивные мероприятия по профилактике развития этих заболеваний в группах риска.

Тяжесть течения данной патологии, развитие осложнений могут быть обусловлены влиянием факторов *внешней среды*, состоянием *порога индивидуальной чувствительности* или *самого организма* к воздействию факторов среды, изменяющих фенотип или экспрессию генов без нарушения последовательности нуклеотидов в ДНК.

Особый интерес может представлять исследование функции генов, продукты которых вовлечены в патогенез ДСТ, анализ межгенных взаимодействий, а также эпигенетических факторов (метилирование ДНК, модификации гистоновых белков, регуляторные микроРНК), которые являются основными составляющими сложной системы координированной регуляции функции генома в норме и патологии [3].

Проблема ДСТ значима для врачей практически всех специальностей. Клинические проявления этих соединительнотканых нарушений настолько разнообразны, что врач нередко затрудняется интегри-

ровать множество отдельных симптомов и не может увидеть за ними единую системную патологию. Нередко такие пациенты наблюдаются у специалистов разного профиля, каждый из которых назначает свое лечение, которое во многих случаях оказывается несвоевременным, а нередко и малоэффективным. Назрела явная необходимость выработки междисциплинарного подхода к решению данной проблемы.

2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика включает: *сбор родословной* с акцентом на выявление накопления в семье признаков соединительнотканной дисплазии, *анализ жалоб* больного, *объективное обследование* пациента и членов его семьи с привлечением необходимых специалистов разного профиля, проведение обоснованного *клинико-инструментального*, *специального лабораторного* и молекулярно-генетического обследования [1, 9, 11, 16, 18, 20, 24, 29, 35, 38].

Клинико-генеалогический анамнез должен быть направлен на выявление ННСТ либо накопление признаков соединительнотканной патологии в семье, а также на уточнение типа наследования выявленной патологии, что позволит сократить путь диагностического поиска и сделать его более целенаправленным.

Анализ жалоб. Как правило, родители больного ребенка предъявляют многочисленные жалобы, которые можно свести к заинтересованности различных систем организма ребенка. Наиболее часто предъявляются жалобы, характерные для *вертеброгенной, костно-суставной, нервной и реже — сердечно-сосудистой патологии*. Подозрение на *вертеброгенную патологию* требует консультации *ортопеда, ортопеда-вертебролога*. Боли в спине или шее могут быть обусловлены *плоскостопием*, что определяет необходимость проведения *плантограммы и рентгенографии* различных отделов позвоночника. *УЗИ шейного отдела позвоночника* не выявляет морфологических изменений в позвонках: подвывихов, гипоплазии C_1C_2 , признаков остеохондроза, но позволяет определять наличие их нестабильности без проведения дополнительного снимка. У детей с соединительнотканной патологией часто выявляются особенности строения шейного отдела позвоночника и кровотока магистральных сосудов головы, артериальные и венозные гемодинамические нарушения в экстракраниальных отделах магистральных сосудов головы: асимметрия и/или снижение скорости кровотока по позвоночным артериям, асимметрия и/или нарушение венозного оттока по яремным венам, что является основанием для проведения *ультразвуковой доплерографии (УЗДГ)*

сосудов в экстра- и интракраниальном режимах. Для уточнения диагноза может потребоваться магнитно-резонансная томография (МРТ) различных отделов позвоночника, а при выраженных изменениях со стороны сосудов шеи или головы, выявляемых при УЗДГ, — МРТ в режиме ангиографии.

Подростки или родители больных детей с повышенной гибкостью суставов нередко предъявляют жалобы на артралгии, что в ряде случаев позволяет заподозрить синдром гипермобильности суставов (СГМС). Однако следует помнить, что диагностировать данную патологию можно только после исключения ревматологического заболевания. Для этого потребуются: клинический и биохимический анализы крови (СРБ, АСЛ-О, протеинограмма, трансаминазы, креатинин), исследование крови на ревматоидный и антинуклеарный факторы, антитела к хламидиям, боррелиям, бактериям кишечной группы (иерсинии, сальмонеллы и др.). Необходимы: анализ мочи, копрологическое исследование, исключение глистной инвазии, лямблиоза, инфицированности туберкулезом. Все эти пациенты должны быть осмотрены окулистом с помощью щелевой лампы. При наличии хронических очагов инфекции показана консультация ЛОР-врача, стоматолога, нефролога, других специалистов. Следует провести УЗИ суставов, а при рецидивирующих артралгиях — рентгенографию симметричных суставов в двух проекциях. При упорном болевом синдроме целесообразно сделать компьютерную томографию (КТ) или МРТ суставов. Отклонения от нормы результатов любого из исследований, например выявленный лейкоцитоз, повышение СОЭ или титра антинуклеарного фактора, требуют переосмысления первоначальной трактовки диагноза.

Следует помнить, что соединительнотканная патология детского возраста нередко сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника или во всем скелете, развитием остеопороза, что делает целесообразным включение в программу обследования *остеоденситометрии*.

Жалобы на быструю утомляемость, головные боли, синкопальные, аффективные состояния требуют консультации невролога, а при необходимости — психотерапевта. По показаниям назначаются УЗДГ и дуплексное сканирование сосудов головного мозга, электроэнцефалография, МРТ головного мозга в обычном или сосудистом режимах.

Всем пациентам с подозрением на ННСТ или ДСТ показана консультация кардиолога с обязательным проведением эхокардиографии (ЭхоКГ) с целью выявления анатомических отклонений

в строении сердца. Для диагностики нарушений сердечного ритма, которые нередко являются факторами риска развития синдрома внезапной смерти, проводится ЭКГ в покое и с нагрузкой, суточное мониторирование сердечного ритма [39]. Все дети должны быть осмотрены окулистом, гастроэнтерологом, стоматологом и ЛОР-врачом. В обязательном порядке им следует провести УЗИ органов брюшной полости для исключения висцероптоза и МАР внутренних органов, а по показаниям — исследование чревного ствола аорты. При наличии показаний дополнительно пациенты консультируются гематологом, эндокринологом, хирургом, нефрологом, психологом, психотерапевтом и генетиком.

Лабораторные исследования. Наиболее часто определяют уровень гидроксипролина (ГОП) в биологических жидкостях (кровь, моча, желудочный сок, синовиальная жидкость). Свободный ГОП — маркер деструкции коллагена, пептидносвязанный ГОП отражает процессы как распада, так и синтеза коллагена. Широкое распространение в последние годы получили методы анализа процесса распада (дезоксипиридинолин, пирилинкс-Д суточной мочи, β -Cross-Laps-тест крови) и синтеза коллагена I типа (остеокальцин, общий аминотерминальный пропептид проколлагена I типа, общий PINP). Методы определения: иммуноферментный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Большое диагностическое значение в ряде случаев имеет определение уровня гликозоаминогликанов (ГАГ) в суточной моче, позволяющее оценить состояние катаболизма межклеточного вещества СТ. Методы определения: по П.Н. Шараеву и др. (1987), тонкослойная хроматография.

Для оценки минерального обмена анализируют уровень общего и ионизированного кальция, содержание фосфора, общего витамина D₃ и его метаболитов, паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови, а при необходимости — содержание кальция и фосфора в суточной моче. Определенное диагностическое значение имеет исследование состояния микро- и макроэлементного статуса крови или тканей (волосы) и карнитинового обмена [19].

План минимального (1-й этап) и возможного (2-й этап) лабораторного обследования изложен в Приложении 3. Для диагностики отдельных типов синдрома Элерса–Данло проводится определение дефицита активности лизинггидроксилазы, тенасцина X [71] и фибронектина. Современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев малодоступны практическому врачу, поэтому знание клинических и фенотипических признаков ННСТ является особенно важными.

2.1. Основные внешние признаки

Основные внешние признаки соединительнотканых заболеваний условно разделены на три группы: костно-скелетные, эктодермальные и мышечные.

2.1.1. Костно-скелетные

Патология СТ нередко сопровождается различными отклонениями в *физическом развитии*. Исследование основных антропометрических показателей проводится по общепринятым методикам. При определении площади поверхности тела пользуются специальными номограммами, в которых в качестве исходных параметров даны показатели длины и массы тела. Для больных с соединительнотканной патологией характерен астенический конституциональный тип, который проявляется увеличением продольных размеров тела.

Пропорциональность или гармоничность развития отдельных частей тела оценивают с помощью *индекса Вервека (ИВе)*. Формула расчета:

$$\text{ИВе} = \text{ДТ} / 2 \cdot (\text{МТ} + \text{ОГК}),$$

где ДТ — длина тела; МТ — масса тела; ОГК — окружность грудной клетки. Индекс Вервека (ИВе) от 0,75 до 0,85 свидетельствует о преобладании поперечных размеров тела над продольными; от 0,86 до 1,25 — о гармоничном физическом развитии, а от 1,26 до 1,35 — об увеличении роста по сравнению с поперечными размерами тела.

Для оценки дефицита массы тела вычисляют массо-ростовой показатель — *индекс Варги (ИВа)*, который рассчитывают по формуле

$$\text{ИВа} = (\text{МТ (г)} / \text{рост (см)} \cdot 2) - (\text{возраст, годы} / 100).$$

В норме у детей в возрасте от 7 до 17 лет индекс Варги (ИВа) значительно превышает 1,5.

Для оценки преобладания продольных размеров тела над поперечными размерами используют два индекса:

а) *отношение окружности запястья к длине второго пальца кисти*. При этом окружность запястья определяется на уровне шиловидных отростков лучевой и локтевой костей. Длина второго пальца кисти измеряется от суставной щели пястно-фалангового сустава до бугристости ногтевой фаланги;

б) *отношение окружности шеи к длине кивательной мышцы*. Окружность шеи измеряют на уровне щитовидного хряща, а длину кивательной мышцы — при повороте головы от стернального конца ключицы до сосцевидного отростка височной кости.

Одним из симптомов является *долихостеномелия* (удлинение конечностей), которая определяется измерением трубчатых костей и оценкой расчетных индексов:

- соотношение длины кисти к росту > 11%, где длина кисти — это расстояние между шиловидным отростком и бугристостью ногтевой фаланги 3-го пальца;

- соотношение длины стопы к росту $> 15\%$, при этом длину стопы оценивают по плантограмме как расстояние от пяточного бугра до конца ногтевой фаланги 2-го пальца;
- соотношение размаха рук к росту (норма для взрослых — $> 1,05$; для детей — $> 1,03$);
- отношение верхнего сегмента к нижнему сегменту (норма для белых взрослых — $< 0,85$, для афроамериканцев — $< 0,78$; у детей от 0 до 5 лет — $< 1,0$; от 6 до 7 лет — $< 0,95$; 8–9 лет — $< 0,9$; старше 10 лет — $< 0,85$). Нижний сегмент измеряют от лонного сочленения (лобковой кости) до основания стопы (пола), верхний сегмент составляет разность между длиной тела и величиной нижнего сегмента. Следует помнить, что ни одно из этих соотношений не обеспечивает точного измерения избыточного роста костей при наличии тяжелой формы сколиоза или кифоза.

Изменения конечностей могут проявляться такими признаками, как арахнодактилия (длинные, тонкие, «паучьи» пальцы), гипермобильность суставов и плоскостопие. При выявлении арахнодактилии следует использовать:

- скрининг-тест большого пальца (симптом Штейнберга, Steinberg). Тест считают положительным, когда при сгибании второго–пятого пальцев над согнутым (приведенным) первым пальцем дистальная фаланга последнего выступает за пределы пятой пястной кости;
- увеличение длины среднего пальца кисти > 10 см у взрослых; > 9 см у подростков при измерении по ладонной поверхности от кожной складки у основания проксимальной фаланги пальца до конца дистальной фаланги;
- тест запястья (симптом Уолкера–Мердока, Walker-Murdoch), являющийся положительным в случае, когда пациент легко охватывает свое запястье мизинцем и большим пальцем противоположной руки;
- метакарпальный индекс (рентгенологический признак, Sinclair) — отношение длины к толщине кости. Нормальные значения метакарпального индекса варьируют от 5,5 до 8,0; умеренная арахнодактилия устанавливается при его величине от 8,1 до 8,5, выраженная — от 8,6 до 10,5.

Одним из значимых признаков ДСТ является *гипермобильность суставов* (ГМС), под которой понимают увеличение объема движений в одном или нескольких суставах по сравнению с условной среднестатистической нормой. К скелетным аномалиям относят *деформации стоп*, различающиеся по виду: типа «качалки», «конской», «полой», «пяточной», эквиновальгусной, эквиноварусной, плоской и плосковальгусной.

Большое клиническое значение среди деформаций стопы имеет плоскостопие. Для оценки продольного плоскостопия используют *подометрический индекс*, который представляет собой отношение высоты стопы к длине стопы, выраженное в процентах. При этом высота стопы — это расстояние, измеренное от пола до верхней поверхности ладьевидной кости на 1,5 см впереди от голеностопного сустава, а длина стопы определяется как расстояние от конца 1-го пальца до задней округлости пятки в мм. Индекс нормального свода стопы колеблется в пределах 31–29%, величина индекса в пределах 29–25% указывает на пониженный свод (плоскостопие), а значения ниже 25% свидетельствуют о выраженном плоскостопии.

Костно-хрящевые дисплазии характеризуют: акромелия (укорочение дистального отдела конечностей); мезомелия (укорочение средних отделов — предплечье, голень); ризомелия (укорочение проксимальных отделов — плечо, бедро).

Деформации грудной клетки могут быть достаточно разнообразными, но наиболее часто представлены двумя вариантами: воронкообразной и килевидной.

Воронкообразная деформация грудной клетки проявляется углублением в нижней части грудины различной степени. Степень деформации оценивают по индексу, рассчитываемому по рентгенограмме. При первой степени — глубина воронки не превышает 2 см, смещение сердца отсутствует; при второй — глубина не более 4 см, смещение сердца варьирует в пределах 2–3 см; при третьей — глубина воронки превышает 4 см со смещением сердца более 3 см.

Килевидная грудная клетка диагностируется по увеличению переднезаднего отдела грудной клетки и резкому выступанию грудины вперед. Выделяют три типа этой деформации — манубриокостальный, корпорокостальный и костальный.

Манубриокостальный тип характеризуется выпячиванием вперед рукоятки грудины и II–III реберных хрящей с одновременным смещением тела грудины кзади. Угол между рукояткой и телом грудины резко очерчен и более острый, чем в норме. Профиль грудной клетки имеет углообразную форму. Наибольший изгиб ребер отмечается по парастеральным линиям.

Корпорокостальный тип килевидной грудной клетки встречается несколько чаще. Выделяют круглую и пирамидальную формы.

Круглая форма характеризуется тем, что грудина изогнута вперед больше в ее средней или средней и нижней части.

При *пирамидальной форме* грудина направляется косо вниз и вперед по прямой линии от рукоятки

к мечевидному отростку. Максимально выступающей точкой является место соединения средней и нижней части грудины с мечевидным отростком, с углом, открытым кзади, и четко очерченной вершиной выпячивания, направленной вперед. Переднезадний размер грудной клетки значительно больше поперечного. Горизонтально расположенные ребра ограничивают дыхательные экскурсии. Указанные формы корпорокостальной грудной клетки могут сочетаться с западением нижних ребер с обеих сторон в боковых отделах, которые иногда ошибочно трактуются как рахитические борозды Гаррисона.

Костальный тип характеризуется выступанием передней грудной стенки за счет деформированных ребер, как правило, в сочетании с ротацией грудины вокруг продольной оси. При этом ребра на одной стороне выступают вперед, а на другой — находятся на нормальном уровне или западают.

Патология позвоночника проявляется: сколиозом, кифозом грудного отдела, лордозом поясничного отдела, «плоской или прямой» спиной, *spina bifida*.

Сколиоз может быть диагностирован клинически, если при наклоне вперед наблюдается различие по вертикали не менее 1,5 см между межреберными промежутками левой и правой половины грудной клетки; рентгенографически и методом компьютерной оптической топографии позвоночника. Клинико-рентгенологически (Чаклин В.Д., 1973) выделяют:

- сколиоз 1-й степени — угол $\geq 10^\circ$, незначительное искривление позвоночника во фронтальной плоскости, исчезающее в положении лежа, асимметрия стояния лопаток и надплечий при грудном и талии — при поясничном сколиозе, мышечная асимметрия в области дуги искривления;
- сколиоз 2-й степени — угол от 11 до 30° , искривление позвоночника, полностью не исчезающее в положении лежа, слабая выраженность компенсаторной дуги и реберного горба;
- сколиоз 3-й степени — угол от 31 до 60° , компенсаторная дуга, деформация грудной клетки, большой реберный горб, отклонение туловища в сторону основной дуги искривления;
- сколиоз 4-й степени — угол $> 60^\circ$, тяжелый фиксированный кифосколиоз, деформация скелета, нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем.

Кифоз — искривление позвоночника выпуклостью назад. *Лордоз* — искривление позвоночника выпуклостью вперед. Под термином «прямая спина» — понимают потерю физиологического кифоза грудного отдела позвоночника.

2.1.2. Эктодермальные проявления

Характеризуются гиперрастяжимостью, выявляемой безболезненным оттягиванием кожи на ≥ 2 см в области тыла кисти, на лбу, над наружными концами ключиц либо возможностью формирования кожной складки на кончике носа. В случае снижения или отсутствия естественной упругости и эластичности кожа определяется как дряблая. Кроме этого, кожа может быть тонкая, когда хорошо видны расположенные подкожно сосуды, иметь вид «папиросной бумаги». Часты варикозное расширение вен, келоидные рубцы, геморрагические проявления (экхимозы, петехии, положительные эндотелиальные пробы — жгута, щипка, манжетки). Помимо этих признаков могут иметь место очаги депигментации, гиперпигментации в области остистых отростков нижнегрудного отдела позвоночника, атрофические стрии, не связанные с ожирением, множественные пигментные пятна, гипертрихоз, телеангиоэктазии, гемангиомы. При пальпации на передней поверхности голени и в области локтевого сустава могут определяться подкожные узелки.

Изменения ногтей проявляются очаговой аплазией (отсутствие части ногтя), анонихией (отсутствие ногтевых пластинок), пахионихией (утолщение эпидермиса под ногтевой пластиной), лейконихией (белые пятна или полосы на ногтях).

Со стороны волос выявляют истончение, гипотрихоз (недоразвитие волосяного покрова), участки алопеции (выпадения волос).

Изменения зубов и полости рта характеризуются гиподентией (уменьшение количества зубов, связанное с отсутствием их зачатков), микродентией (малые размеры коронки зуба), тремами (увеличение расстояния между зубами), диастемой (увеличение расстояния между передними резцами), расщеплением язычка, дополнительными уздечками верхней и/или нижней губы, нарушением прикуса, дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава и др.

2.1.3. Мышечные изменения

Оценивают по состоянию мышечной силы, тонуса, осанки, наличию аплазии, атрофии, диастаза мышц, грыжевых выпячиваний различной локализации и увеличения объема пассивных движений в суставах.

2.2. Основные висцеральные признаки

Органы зрения: миопия ($\geq 3D$), гиперметропия, астигматизм, мегалокорнея, уплощение роговицы (по данным кератометрии), увеличение длинной оси глазного яблока (по данным УЗИ), голубые склеры, эктопия, вывих/подвывих хрусталика, иридолиз (дрожание радужки), отслойка сетчатки, деструк-

ция стекловидного тела, гипоплазия радужки или мерцательной мышцы, косоглазие, эндофтальм, антимонголоидный разрез глазных щелей.

Сердечно-сосудистая система: дилатация корня аорты, пролапс митрального клапана; пролапсы трикуспидального, аортального клапанов, эктопическое крепление хорд передней, задней створок митрального клапана, нарушенное распределение хорд к створкам митрального клапана, продольные, диагональные, поперечные трабекулы в левом желудочке; малая аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, асимметрия створок аортального клапана, увеличенный евстахийев клапан; ранняя варикозная болезнь; стеноз чревного отдела аорты; патологическое удлинение, извитость и другие нарушения архитектоники артериальных и венозных сосудов.

Нервная система: нестабильность шейного отдела позвоночника, патологическая извитость сосудов головного мозга, позвоночника, церебральные ангиодистонии, вертебрально-базилярная недостаточность, дорсалгия, синкопе, синдром вегетососудистой дистонии, ранний остеохондроз, мышечная гипотония и/или гипотрофия.

Бронхолегочная система: трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомалия, трахеобронхомегалия, бронхоэктатическая эмфизема Лешке, синдром Вильямса–Кемпбелла, приобретенный поликистоз легких, апикальные буллы, спонтанный пневмоторакс, рецидивирующие ателектазы.

Органы брюшной полости: висцероптоз, аномалии формы и расположения желудка, множественные перегибы и деформация желчного пузыря, диафрагмальная грыжа, несостоятельность кардии желудка, гастроэзофагеальные и дуоденогастральные рефлюксы, дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника, долихосигма, мегаколон, недостаточность баугиниевой заслонки.

Гематологические признаки: легкое образование экхимозов, петехий и гематом при незначительных ударах, носовые, маточные кровотечения, доброкачественная микрогематурия, нарушения агрегационной функции тромбоцитов, дефицит/снижение активности фактора Виллебранда, дисфибриногенемия, ассоциированные тромбофилии.

Иммунная система: рецидивирующие вирусные, бактериальные и микотические инфекции; снижение функциональной активности клеток моноцитарно/макрофагального звена, содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM), продукция малоэффективных антител.

Урогенитальные проявления: крипторхизм, эктопия яичка, варикоцеле, водянка оболочек яичка, спаечный фимоз.

Мочевыводящая система: нефроптоз, гипотония чашечно-лоханочной системы с развитием пиелозктазии, гидронефроза, гидроуретеронефроза, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дисметаболическая нефропатия (чаще — оксалатно-кальциевая кристаллурия).

Репродуктивная система: задержка формирования вторичных половых признаков; маточные кровотечения пубертатного периода, меноррагия, вторичная аменорея, предменструальный синдром, дисменорея.

Эндокринная система: высокорослость, задержка формирования вторичных половых признаков, гипофункция щитовидной железы, белково-энергетическая недостаточность.

Стоматологические проявления: нарушение дентино- и эмалеобразования, пародонтит, олигодентия, тремы, сверхкомплектность, аномальный рост клыков и зубов мудрости, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава.

Оториноларингологические нарушения: искривление носовой перегородки, ларингомалия, отосклероз, нейросенсорная тугоухость.

2.3. Малые аномалии развития

МАР — изменения строения различных органов и тканей, как правило не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции. МАР разделяют на внешние и висцеральные. Среднее количество МАР у детей с соединительнотканными заболеваниями достоверно выше, чем в популяции, что лишь подтверждает их диагностическую роль в распознавании данной патологии. Значимые для диагностики МАР у детей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинически значимые для диагностики дисплазии соединительной ткани малые аномалии развития у детей

Внешние	МКБ-10	Внутренние	МКБ-10
Высокое небо	Q38.5	Открытое овальное окно	Q21.4
Мягкие ушные раковины	Q17.8	Другие малые аномалии сердца	Q24.8
Макродактилия 1-го пальца стопы	Q74.2	Пролапс (пролабирование) митрального клапана	I34.1

Таблица 1 (Окончание)

Внешние	МКБ-10	Внутренние	МКБ-10
Кожная синдактилия 2-го и 3-го пальцев стоп	Q66.0	Атипичное количество (в норме — 3), пограничное расширение / расположение печеночных вен	Q26
Сандалевидная щель	Q70.9	Аномальное расположение ветви / ветвей воротной вены	Q26.8
Поперечная исчерченность стоп	L94.9	Нефроптоз	N29
Телеангиоэктазии	I78.0	Гипотония чашечно-лоханочной системы	N04
Гиперпигментация кожи	L81.9	Варикоцеле	I86.1
		Нарушение архитектоники сосудов	Q27.8

МАР обнаруживаются при рождении или в раннем детстве, некоторые из них подвергаются обратному развитию (например, открытое овальное окно, увеличенный евстахиев клапан). Другие сохраняются в течение жизни и становятся фактором риска формирования кардиальной патологии [11–14, 30, 64]. Имеются данные, что изолированные висцеральные МАР достоверно чаще встречаются у детей старшего возраста и подростков (11–17 лет) по сравнению с младшей возрастной группой (6–10 лет) [33].

На основании результатов проведенных фенотипических исследований, обследования семьи, анализа родословной, инструментальных, лабораторных исследований врач вправе заподозрить ННСТ и провести синдромологический поиск. Ниже представлены международные рекомендации по диагностике наиболее распространенных моногенных ННСТ.

3. ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ИМЕЮЩИХ СОГЛАСОВАННЫЕ КРИТЕРИИ

На сегодня имеется 7 нозологических форм, для которых согласованы международные критерии диагностики [24].

1. Синдром Марфана, OMIM: 154700; Гентские критерии (Ghent criteria). De Paepe A. et al., 1996 [49]; Loeys A. et al., 2010 [61].
2. Синдром Элерса–Данло, OMIM: 130000; 130010; 130050; 225400; 229200; 130060; 225410; Villefranche criteria. Beighton P. et al., 1998 [46].
3. Синдром гипермобильности суставов. Brighton-Grahame criteria, 2000 [53, 55].
4. Несовершенный остеогенез. Шифр по МКБ-10 — Q78.0; OMIM: 166200; 166240; 166210; 259420; 166220; 610967; 613982; 610682; 259440; 613848; 610968; 613849; 614856; 615066; 615220.
5. Пропалс митрального клапана [44]. Шифр по МКБ-10 I34.1.

6. Семейный синдром марфаноидной внешности (синоним Loeys-Dietz syndrome, type 2B; OMIM:610380, ранее синдром Марфана тип 2, OMIM:154705); критерии Malfait F. et al. [66].
7. MASS-синдром; OMIM 604308 [60].

3.1. Синдром Марфана

Синдром Марфана (СМ, Marfan, OMIM: 154700; шифр МКБ-10 — Q87.4) — ННСТ, ведущим проявлением которого являются расширение аорты, эктопия хрусталика, разнообразные скелетные аномалии. Тип наследования — аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью. Частота диагностированных случаев 1 : 5000–1 : 10 000–15 000, тяжелых форм — 1 : 25 000–1 : 50000 новорожденных. Мужчины и женщины поражаются с одинаковой частотой.

Этиология. В 95% случаев СМ вызывается мутациями в гене белка фибриллина 1-го типа (*FBNI*), расположенного на длинном плече 15-й хромосомы (15q21.1). Фибриллин 1-го типа — гликопротеид, участвующий в микрофибриллярной системе, обеспечивающей основу эластическим волокнам СТ. У всех больных СМ в биоптате кожи и культуре фибробластов выявляется снижение числа микрофибрилл. Для гена *FBNI* известно более 1000 мутаций. Полная корреляция между генотипом и фенотипом отсутствует [52].

Клиника. Характерно раннее начало и прогрессирующее течение заболевания. Уже в периоде новорожденности выявляются арахнодактилия, долихостеномелия и тенденция к увеличению длины тела. В дальнейшем больных отличает дефицит массы тела, долихоцефалическая форма черепа, узкое лицо, аркообразное небо, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, тенденция к гиперрастяжимости кожи, моторная неловкость движений. Характерны деформации грудной клетки (килевидная, воронкообразная), аномалии позвоночника (сколиоз, кифоз, ювенильный остеохондроз, нестабильность шейного отдела), вывихи голеностопных суставов и плоскостопие.

Астеническое телосложение формируется уже к 1–3 годам, деформация грудной клетки — к 4–7, весь спектр скелетных нарушений — к 14–16. Патология сердечно-сосудистой системы (ССС) — к 2–7 годам и позже. Практически у всех больных наблюдается поражение крупных сосудов и сердца. Особое диагностическое значение имеет расширение или аневризма аорты [63]. Типичны нарушения органов зрения: миопия высокой степени, подвывих, сферичность, уменьшение размеров хрусталика, отслойка сетчатки. Нередко выявляются бедренные или паховые грыжи, варикозное расширение вен нижних конечностей, повышенная кровоточивость, висцероптоз, эмфизема легких, спонтанный пневмоторакс, в ряде случаев — нарушения эмоционально-волевой сферы.

Диагностика СМ основывается на Гентских критериях De Paere A. et al. (1996) [49], пересмотренных Loeys A. et al. (2010) [62]. В основу положено выявление наиболее специфических признаков, характеризующих степень выраженности соединительнотканых нарушений органов и систем, наличие расширения корня аорты, эктопии хрусталика и отягощенности семейного анамнеза. Оценка внешних и висцеральных признаков системного вовлечения СТ (СВСТ) в баллах представлена в таблице 2.

Три балла присвоено сочетанию признаков *арахнодактилии* (симптом «запястья» + симптом «большого пальца»). *Килевидная деформация грудной*

клетки для диагностики СМ более специфична, чем *воронкообразная*. В 2 балла оценена *протрузия вертлужной впадины*, диагностическим признаком которой является медиальная протрузия вертлужной впадины за пределы подвздошно-седалищной линии в переднезадней угловой проекции таза ≥ 3 мм. *Разгибание локтевого сустава* считается неполным, если угол между плечом и предплечьем составляет $\leq 170^\circ$. Выявление у пациента трех из перечисленных пяти лицевых *дизморфий* оценено в один балл.

Пояснично-крестцовая эктазия твердой мозговой оболочки диагностируется с помощью магнитно-резонансной томографии. Статистически значимым критерием дуральной эктазии у детей и подростков с СМ является увеличение соотношения диаметров дурального мешка и тел L_5 - и S_1 -позвонков, а также увеличение сагиттального диаметра дурального мешка на уровне S_1 по сравнению с L_4 [56]. В последние годы дуральная эктазия считается одним из главных диагностических критериев СМ и маркером тяжести поражения СТ [43, 62, 70]. Показано, что кардиальные проявления СМ совпадают с наличием дуральной эктазии в 95–100% случаев. Однако следует помнить, что этот признак может встречаться и при других заболеваниях СТ. По одному баллу СВСТ имеют *пролапс митрального клапана* и *миопия* ≥ 3 диоптрий, которые, как и другие проявления СВСТ, не относящиеся к костной системе, могут наблюдаться при самых разных заболеваниях

Таблица 2

Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани (Loeys A. et al., 2010)

Признаки	Баллы
Сочетание положительных признаков 1-го пальца и запястья	3
Признаки 1-го пальца и запястья по отдельности	по 1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Воронкообразная деформация или асимметрия грудной клетки	по 1
Медиальное смещение медиальной лодыжки, приводящее к плоскостопию	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Пояснично-крестцовая дуральная эктазия	2
Протрузия вертлужной впадины, подтвержденная рентгенологически	2
Снижение соотношения верхнего и нижнего сегмента туловища*	1
Сколиоз или кифосколиоз	1
Снижение возможности выпрямления локтя $\leq 170^\circ$	1
Наличие трех из перечисленных черепно-лицевых признаков: долихоцефалия, энофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Кожные стрии	1
Миопия $> 3D$	1
Пролапс митрального клапана (все типы)	1
Максимально: 20 баллов; диагностически значимы: ≥ 7 баллов	
* — у детей 0–5 лет — $< 1,0$; 6–7 лет — $< 0,95$; 8–9 лет — $< 0,9$; ≥ 10 лет — $< 0,85$ + соотношение размаха рук к длине тела $> 1,05$ + сколиоз I–II степени	

СТ или выступать в качестве самостоятельных нозологических форм.

Атрофические полосы кожи (стрии) рассматриваются в качестве значимого диагностического признака, если они не связаны с выраженными изменениями веса и располагаются на спине, в поясничной области, плечевом поясе, подмышечной области или бедрах. Оценку размеров аорты рекомендовано проводить на уровне синусов Вальсальвы и восходящего отдела аорты. При этом нельзя пользоваться абсолютными значениями диаметра аорты. Рекомендуются проводить расчет Z-критерия, позволяющего учесть возраст и массоростовые данные пациента [27, 28]. За увеличение размера аорты принято значение Z-критерия ≥ 2 для пациентов в возрасте старше 20 лет и ≥ 3 — для пациентов моложе 20 лет.

Требования к диагностике СМ различаются в зависимости от данных семейного анамнеза [61].

Критерии диагностики СМ при отсутствии семейного анамнеза.

1. Расширение аорты $\geq 2\sigma$ + эктопия хрусталика.
2. Расширение аорты $\geq 2\sigma$ + наличие мутации в гене *FBNI*.
3. Расширение аорты $\geq 2\sigma$ + ≥ 7 признаков СВСТ.

4. Эктопия хрусталика + наличие мутации в гене *FBNI* + расширение аорты.

Критерии диагностики СМ при наличии семейного анамнеза.

1. Эктопия хрусталика.
2. ≥ 7 признаков СВСТ.
3. Расширение аорты $\geq 2\sigma$.

По данным литературы, диагностика СМ на основании Гентских критериев возможна у 95% взрослых и у 56% детей, являющихся носителями мутации в гене *FBNI* [52]. У детей и подростков верификация данной патологии должна строиться с учетом баллов СВСТ и величины Z-критерия. Если показатель СВСТ (< 7) и/или диаметр корня аорты достигает только пограничных значений ($Z < 3$), данные молекулярно-генетического исследования отсутствуют, следует ставить диагноз «ДСТ. Марфаноподобный фенотип». Диагноз «синдром Марфана» правомочен только в случае нарастания дилатации корня аорты ($Z \geq 3$) и исключения ННСТ с марфаноидным фенотипом (см. табл. 3). Если мутация в гене *FBNI* выявлена, а $Z = 3$, показано продолжить регулярное ЭхоКГ-наблюдение. Диагноз СМ может быть поставлен только при превышении порогового значения размера аорты.

Таблица 3

Основные наследственные нарушения соединительной ткани с марфаноподобным фенотипом

Нозологическая форма, OMIM	Ген, локализация	Клинические проявления
Синдром аневризмы аорты Лоеса–Дитца, тип 2В; 610380; семейный синдром марфаноидной внешности; ранее синдром Марфана, тип 2; 154705	<i>TGFBR2</i> 3p24.1	Скелетные, сердечно-сосудистые проявления СМ, отсутствие/слабая выраженность патологии органов зрения, извитость артерий, аневризмы/диссекции восходящего/грудного отдела аорты, других артерий, пролапс митрального клапана (ПМК), долихоцефалия
Синдром аневризмы аорты Лоеса–Дитца, тип 1В; 610168		Скелетные, сердечно-сосудистые проявления СМ, извитость сосудов, внутричерепные аневризмы, субаракноидальные кровоизлияния, высокое небо, отсутствие эктопии хрусталика
Синдром Лоеса–Дитца, тип 4; 614816		
Диафизарная дисплазия, болезнь Камурати–Энгельмана; 131300	<i>TGFBI</i> 19q13.2	Гиперостоз, склероз диафизов длинных трубчатых костей, долихостеномелия, деформация позвоночника
Синдром Лоеса–Дитца, тип 1А; синдром Фурлонга; синдром Лоеса–Дитца аневризмы аорты, тип 1А; 609192	<i>TGFBR1</i> 9q22	Извитость артерий, расслаивающие аневризмы аорты, ВПС, глазной гипертелоризм, расщепление небного язычка/твердого неба, долихостеномелия, нормальный рост, отсутствие эктопии хрусталика, когнитивные нарушения
Синдром Лоеса–Дитца, тип 2А; синдром аневризмы аорты; семейный синдром аневризмы грудного отдела аорты; 608967		Расслаивающие аневризмы аорты, сонных, коронарных и других артерий в молодом возрасте
Семейный синдром аневризмы грудного отдела аорты 4; 132900	<i>MYH11</i> 16p13.11	Семейная форма расслаивающейся аневризмы грудного отдела аорты в сочетании с открытым артериальным протоком
Семейный синдром аневризмы грудного отдела аорты, ливедо сетчатки, флоккулы радужки; 611788	<i>ACTA2</i> 10q23.31	Семейная форма расслаивающейся аневризмы аорты, ливедо сетчатки и флоккулы радужки

Таблица 3 (Окончание)

Нозологическая форма, OMIM	Ген, локализация	Клинические проявления
Синдром Лосеса–Дитца, тип 3; 613795	<i>SMAD3</i> 15q22.33	Артериальные аневризмы, ранний остеоартрит
Синдром извитости артерий; 208050	<i>SLC2A10</i> 20q13.12	Генерализованная извитость, удлинение, стенозы артерий, лицевые дизморфии
Синдром Элерса–Данло кифосколиотический; 225400	<i>PLOD1</i> 1p36.3	Гипермобильность суставов, врожденный сколиоз и мышечная гипотония, разрывы артерий, марфаноидный фенотип
Синдром марфаноидной гипермобильности OMIM: 154750	—	Марфаноидный фенотип, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи, камптодактилия 5-го пальца

3.2. Синдром Элерса–Данло

Синдром Элерса–Данло, (СЭД, Ehlers-Danlos, SED, шифр МКБ-10 — Q79.6). СЭД — гетерогенная группа наследственных нарушений СТ, ведущими проявлениями которых являются гиперрастяжимость, хрупкость кожи и гипермобильность суставов. Ниже (табл. 4 и табл. 5) представлены Вилльфаншская классификация СЭД (Beighton P. et al., 1998) и Вилльфаншские критерии диагностики СЭД [46].

Для клинической диагностики СЭД необходимо наличие хотя бы одного большого критерия. Наличие одного или более малых критериев позволяет детализировать тип заболевания. Наличие только малых критериев дает основание предполагать *элерсоподобное* заболевание, характер которого может быть уточнен после проведения молекулярно-генетического обследования.

Таблица 4

Классификация синдрома Элерса – Данло (Beighton P. et al., 1998)

Тип (новый)	Тип (старый)	Частота	OMIM	Гены
Классический	СЭД 1 СЭД 2	2–5 : 100 000	130000 130010	<i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> , <i>COL1A1</i>
Гипермобильный	СЭД 3	1 : 10000–15 000	130020	<i>COL3A1</i> , <i>TNXB</i>
Сосудистый	СЭД 4	1 : 100 000	130050	<i>COL3A1</i>
Кифосколиотический	СЭД 6	Описано > 100 случаев	225400 229200	<i>PLOD1</i>
Артрохалазисный	СЭД 7А СЭД 7В	Описано ≈ 30 случаев	130060	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>
Кожный	СЭД 7С	Описано ≈ 10 случаев	225410	<i>ADAMTS2</i>

Таблица 5

Вилльфаншские критерии (Villefranche criteria, Beighton P. et al., 1998) диагностики синдрома Элерса – Данло с дополнениями

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
Классический тип, OMIM: 130000; 130010		
1. Повышенная растяжимость кожи. 2. Широкие атрофические рубцы. 3. Гипермобильность суставов (ГМС)	Гладкая, бархатистая кожа. Моллюскоподобные псевдоопухоли. Подкожные сферические образования. Растяжение/вывихи/подвывихи суставов, плоскостопие. Мышечная гипотония, задержка моторного развития. Легко возникающие гематомы. Выраженная растяжимость и слабость тканей (грыжа пищеводного отверстия, анальный пролапс в детском возрасте, цервикальная недостаточность). Послеоперационные грыжи. Наличие аналогичных заболеваний в семье	<i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> коллаген 5-го типа, альфа-1-цепь; коллаген 5-го типа, альфа-2-цепь
Гипермобильный тип, OMIM: 130020		
1. Гиперрастяжимость и/или гладкая, бархатистая кожа. 2. Генерализованная ГМС	Рецидивирующие вывихи/подвывихи суставов. Хронические боли в суставах/конечностях. Наличие аналогичных заболеваний в семье	<i>COL3A1</i> , коллаген 3-го типа, альфа-1-цепь; <i>TNXB</i> , тенаскин X

Таблица 5 (Окончание)

Большие критерии	Малые критерии	Ген, белок
Сосудистый тип, OMIM: 130050		
1. Тонкая, просвечивающая кожа. 2. Артериальная/интестинальная/маточная слабость или разрывы. 3. Обширные кровоподтеки и повышенная ранимость. 4. Характерный внешний вид лица	Акрогерия. Гипермобильность мелких и средних суставов. Разрыв сухожилий и мышц. Эквиноварусная деформация стоп. Ранняя варикозная болезнь. Артериовенозная каротидно-кавернозная фистула. Пневмоторакс/пневмогемоторакс. Недоразвитие десны. Наличие аналогичных заболеваний в семье, внезапная смерть близких родственников	<i>COL3A1</i> , коллаген 3-го типа, альфа-1-цепь
Кифосколиотический тип, OMIM: 225400		
1. Генерализованная ГМС. 2. Врожденная мышечная гипотония. 3. Врожденный прогрессирующий сколиоз	Ранимость кожи, атрофические рубцы. Склонность к гематомам. Разрыв артерий. Марфаноидная внешность. Уменьшение размеров роговицы. Остеопения. Наличие аналогичных заболеваний в семье	<i>PLOD1</i> , лизилгидроксилаза-1
Артрохалазия, OMIM: 130060		
1. Тяжелая генерализованная ГМС, рецидивирующие вывихи/подвывихи. 2. Врожденный двусторонний вывих тазобедренных суставов	Гиперрастяжимость, ранимость кожи, атрофические рубцы. Легко возникающие гематомы. Мышечная гипотония. Кифосколиоз. Остеопения	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i> , коллаген 1-го типа, альфа-1-цепь; коллаген 1-го типа, альфа-2-цепь
Дерматоспараксис, OMIM: 225410		
1. Выраженная гиперрастяжимость кожи. 2. Провисающая, «лишняя» кожа	Мягкая, рыхлая текстура кожи. Легко возникающие гематомы. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Большие грыжи (пуповинные, паховые)	<i>ADAMTS2</i> , проколлагеновая N-протеиназа
Прочие формы: 130080, 225310, 147900, 130070 и др. относят к неклассифицированным типам		

3.3. Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез (НО, Osteogenesis imperfecta, болезнь Лобштейна–Вролика; шифр по МКБ-10 — Q78.0) — гетерогенная группа ННСТ, ведущим проявлением которых является повышенная ломкость длинных трубчатых костей. Частота в популяции — 7,2:10000, наиболее распространен 4-й тип.

Клиника. Типичный признак — склонность к переломам трубчатых костей, ребер и ключиц при минимальной травме, укорочение и искривление конечностей вследствие переломов, мышечные атрофии, разболтанность или контрактуры суставов, голубые склеры, желто-коричневый цвет зубов, деформации позвоночника, грудной клетки, длительное незаращение родничков и швов черепа, преобладание размеров мозгового черепа над лицевым, отосклероз. Переломы хорошо срастаются с образованием костной мозоли. Рентгенологически выявляют: диффузный остеопороз, «прозрачность» костей, резкое истончение кортикального слоя, уменьшение поперечника диафизов, расширение метафизов, сет-

чатый рисунок губчатого вещества, множественные костные мозоли и деформации скелета.

По срокам начала заболевания выделяют: 1. *Раннюю форму* (Вролика) — переломы возникают внутриутробно или сразу после рождения ребенка. 2. *Позднюю форму* (Лобштейна) — переломы возникают после начала ходьбы.

Этиология. В основе НО чаще всего лежат более 400 мутаций в генах, кодирующих синтез α_1 - и α_2 -цепей коллагена I типа, либо ферментов, принимающих участие в их созревании. Наиболее тяжелые формы наблюдаются в случаях замены в белке коллагена глицина на какую-либо другую аминокислоту; мутации гена коллагена α_2 -цепи протекают благоприятнее, чем α_1 -цепи. У больных снижена дифференцировка остеобластов, нарушено отложение солей кальция и фосфора в костной ткани, синтез и распад коллагена.

На сегодня выделяют 15 типов НО; I, II, III, IV и V типы наследуются аутосомно-доминантно и обусловлены мутациями генов *COL1A1*, *COL1A2*.

Исключением является V тип, который вызывают мутации в гене *IFITM*. Типы VI–XV НО наследуются *аутосомно-рецессивно* и вызваны мутациями генов *CRTAP*, *LEPRE1*, *PIIB*, *SERPINH1*, *FKBP10*,

SP7, *BMP1*, *TMEM38B* и *WNT1* в гомозиготном состоянии. Современная молекулярно-генетическая и клиническая характеристика НО представлена в таблице 6.

Таблица 6

Молекулярно-генетическая и клиническая характеристика несовершенного остеогенеза

Тип, OMIM	Тип наследования	Ген, локализация, первичный биохимический дефект	Клинические проявления
IA, 166200 IB, 166240	Аутосомно-доминантный (АД)	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22, альфа-1-цепь коллагена 1-го типа; <i>COL1A2</i> , 7q22.1, альфа-2-цепь коллагена 1-го типа	Множественные переломы в дошкольном возрасте, прогрессирующая деформация длинных трубчатых костей, голубые склеры, тугоухость в 50 % случаев. Тип А — без незавершенного дентиногенеза; тип В — с завершённым дентиногенезом
II, 166210	АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22; <i>COL1A2</i> , 7q22.1	Множественные внутриутробные переломы костей, деформации скелета, «мембранозный» череп, синдром дыхательных расстройств, перинатальная гибель, голубые склеры
III, 259420	АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22; <i>COL1A2</i> , 7q22.1	Рецидивирующие переломы длинных трубчатых костей нередко во время родов, прогрессирующая деформация скелета, ГМС, несовершенный дентиногенез, нормальные склеры и слух
IV, 166220	АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22	Редкие переломы, медленно прогрессирующие деформации костей, нормальные склеры и слух. Тип А — без незавершенного дентиногенеза; тип В — с завершённым дентиногенезом
V, 610967	АД	<i>IFITM</i> , 11p15.5, интерферон-индуцированный трансмембранный белок-5	Частые переломы длинных трубчатых костей, позвоночника, костные деформации, кальцификаты, остеопения скелета, нормальные склеры, отсутствие нарушений дентиногенеза
VI, 613982	Аутосомно-рецессивный (АР)	<i>SERPINF1</i> , 17p13.3, серпин, ингибитор сериновых протеаз	Переломы, начинающиеся от 4 до 18 месяцев жизни, ранние костные деформации, компрессионные переломы позвоночника, остеопения, нормальные склеры и зубы
VII, 610682, ранее 610854	АР	<i>CRTAP</i> , 3p22, хрящ-ассоциированный белок, активатор пролил-3-гидроксилазы-1	Врожденные переломы, деформации костей, ризомелия, <i>soxa vara</i> , остеопения, нанизм, голубые склеры, нормальные зубы и слух
VIII, 610915	АР	<i>LEPRE1</i> , 1p34.2, лепрекан, активатор пролил-3-гидроксилазы-2	Промежуточная форма между перинатально-летальным типом II и тяжелым типом III; переломы костей сочетаются с нормальным цветом склер
IX, 259440	АР	<i>PIIB</i> , 15q22.31, пептидил-пролил изомераза В, коллаген-модифицирующий белок	Тяжелые переломы длинных трубчатых костей, отсутствие ризомелии, нормальный цвет склер
X, 613848	АР	<i>SERPINH1</i> , 11q13.5, ингибитор серпинпептидазы, коллаген-связывающий белок, коллигин-2	Множественные переломы, тяжелые деформации и остеопения скелета, отсутствие контрактур суставов, дентиногенез, склеры — в норме
XI, 610968	АР	<i>FKBP10</i> , 17q21.2, FK-506-связывающий белок, участвует в синтезе коллагена	Множественные переломы, тяжелая деформация нарушения дентиногенеза, отсутствие/наличие контрактур
XII, 613849	АР	<i>SP7</i> , 12q13.13, транскрипционный фактор остеобластов	Рецидивирующие переломы костей, отсутствие выраженных деформаций скелета, задержка сроков прорезывания зубов, остеопороз, дентиногенез, слух, цвет склер в норме
XIII, 614856	АР	<i>BMP1</i> , 18p21.3, костный морфогенетический белок-1, костно-хрящевой ткани	10–15 переломов длинных трубчатых костей в год, тяжелые деформации скелета, нанизм, остеопороз, нормальные зубы, голубые склеры
XIV, 615066	АР	<i>TMEM38B</i> , 9q31.2, трансмембранный белок 38В	Множественные переломы различной степени тяжести, возникающие пренатально или до 6 лет, остеопения скелета, дентиногенез, склеры, слух в норме
XV, 615220	АР	<i>WNT1</i> , 12q13.12, активатор остеобластов	Ранние рецидивирующие переломы, деформации костей, остеопороз, нанизм, синие/нормальные склеры; дентиногенез и слух не нарушены

Данные о ряде синдромов множественных врожденных пороков, сопровождающихся переломами длинных трубчатых костей, представлены ниже (табл. 7).

3.4. Синдром гипермобильности суставов

Синдром гипермобильности суставов (ГМС; семейная слабость связок; OMIM 147900; шифр МКБ-10 — M35.7). Суставы считаются гипермобильными, если они имеют избыточный диапазон движений по сравнению со среднестатистической нормой [64]. Оценивая ГМС, учитывают возраст, пол и этническое происхождение пациента. ГМС наиболее часто встречается у женщин 16–30 лет и у мужчин 16–20 лет, снижение степени ее выраженности наблюдается у мужчин к 20–30, а у женщин — к 30–40 годам [7, 44, 50, 48]. У детей ГМС в среднем встречается с частотой 10–25% и у каждого второго ребенка — в возрасте до 3 лет. В подростковом возрасте, в зависимости от обследуемого контингента, по данным разных авторов, ГМС вы-

является с частотой от 6,7 до 39,6% [7, 8, 12, 21, 42, 54, 55]. ГМС может быть локализованной (поражение одного или нескольких суставов) либо генерализованной (диагностируется при наличии избыточной мобильности в суставах ≥ 4 групп). По генезу — *приобретенная* или *наследственная*. По отсутствию или наличию артралгий — *доброкачественная* ГМС или синдром ГМС (СГМС). Семейный анамнез свидетельствует, что наличие «доброкачественной ГМС» в детском возрасте нередко временное состояние, так как затем обычно появляется разнообразная ревматологическая симптоматика. Избыточная подвижность суставов обусловливается не только слабостью суставной капсулы, связок и сухожилий. Она может быть вторичной из-за мышечной гипотонии различного генеза, тяжелой белково-энергетической недостаточности, наследственных и приобретенных метаболических нарушений и др. Слабость сустава обуславливает его нестабильность. У ряда пациентов суставы

Таблица 7

Синдромы множественных врожденных пороков с переломами костей

Синдром, OMIM, наследование	Ген, локализация, первичный биохимический дефект	Клинические проявления
Синдром Брука, тип 1, 259450; АР	<i>FKBP10</i> , 17q21, лизилгидроксилаза 2	Врожденные контрактуры, птеригиумы, переломы в родах или с первых месяцев жизни, тяжелые деформации конечностей, прогрессирующий сколиоз, нанизм
Синдром Брука, тип 2, 609220; АР	<i>PLOD2</i> , 3q23-q24, лизилгидроксилаза 2	
Несовершенный остеогенез с синдромом Элерса–Данло, 166200; АД	<i>COL1A1</i> , 17q21-q22, альфа-1-цепь коллагена 1-го типа. <i>COL1A2</i> , 7q22.1, альфа-2-цепь коллагена 1-го типа	Переломы, деформации костей скелета, ГМС, гиперрастяжимость и ломкость кожи
Несовершенный остеогенез врожденный, микроцефалия, катаракта, 259410; АР	Дефект не известен	Врожденные множественные переломы и деформации костей, микроцефалия, размягчение костей черепа, двусторонняя катаракта, микроцефалия, синие склеры
Несовершенный остеогенез с необычными скелетными нарушениями, челюстно-диафизарная дисплазия; 166260, АД	<i>TMEM16E</i> , трансмембранный гликопротеин	Переломы длинных трубчатых костей, остеомиелиты, фиброз и кальцификация челюстей
Синдром хрупкости костей, краниосиностоза, экзофтальма, гидроцефалии и лицевых дисморфий, 112240; АД	Дефект не известен	Множественные переломы, деформации костей, экзофтальм, орбитальный краниосиностоз, гидроцефалия, челюстно-лицевые дисморфии, нормальный интеллект
Синдром остеопороз-псевдоглиома 259770; АР	<i>LRP5</i> , 1p36.12, рецептор липопротеинов низкой плотности	Остеопороз, переломы, деформации костей, ретинобластома, мышечная слабость, ГМС, нанизм
Гипофосфатазия, перинатальный, детский тип, 241500; АР Гипофосфатазия, взрослый тип, 146300; АД	<i>ALPL</i> , 1p36.12, щелочная фосфатаза	Снижение активности щелочной фосфатазы, повышение фосфатанала мочи, остеопороз, переломы, деформации костей
Ювенильный идиопатический остеопороз 259750; АР	Дефект не известен	Остеопороз в детском или подростковом возрасте, переломы костей, нормальные склеры, слух и зубы

Таблица 8

Балльная оценка диагностики гипермобильности суставов по P. Beighton (1998)

Признак	Максимальная оценка в баллах
Пассивное разгибание мизинца кисти $> 90^\circ$	2
Пассивное прижатие большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья	2
Переразгибание в локтевом суставе $> 10^\circ$	2
Переразгибание в коленном суставе $> 10^\circ$	2
Передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах	1

могут быть гипермобильными, но не слабыми, что является благоприятным фактором при прогнозировании формирования вывихов и подвывихов. СГМС диагностируют при сочетании признаков суставной гипермобильности с клинической симптоматикой (артралгии, вывихи и подвывихи суставов и др.). В настоящее время СГМС рассматривается как наследственное системное невоспалительное заболевание СТ. Для понимания взаимоотношений между ГМС и СГМС можно привести формулу R. Grahame [54]: *ГМС + симптоматика = СГМС*. Диагностика ГМС у взрослых и подростков осуществляется с помощью 9-балльной шкалы P. Beighton [45, 69] (табл. 8). При этом 1 балл дается за каждый анализируемый сустав, затем все баллы суммируют, получая общий показатель ГМС. У взрослых показатель в 0–2 балла означает физиологический вариант нормы, 3–5 баллов расценивается как умеренная, а 6–9 баллов — выраженная ГМС.

В педиатрической практике отсутствуют общепринятые нормы подвижности суставов, что во многом связано с изменчивостью этого показателя в различные периоды роста ребенка. В связи с указанным при диагностике ГМС у детей дополнительно к критериям P. Beighton целесообразно использовать еще четыре диагностических теста: 1) гиперлордоз поясничного отдела позвоночника в положении стоя с расслаблением мышц, нередко сочетающийся с *hallux valgus* и *genu recurvatum*; 2) избыточная мобильность шейного отдела позвоночника (наклоны в сторону $\geq 90^\circ$); 3) пассив-

ное переразгибание плюснефаланговых суставов ($\geq 90^\circ$); 4) касание стопой наружной поверхности бедра при сгибании коленного сустава. Каждый из перечисленных критериев может добавить еще по одному баллу к шкале P. Beighton. При этом суммарный итог максимально составит 13 баллов. Минимальная сумма для установления ГМС у детей при использовании дополнительных критериев — 6 баллов, при наличии 7–9 баллов диагностируется выраженная, а 10 и более баллов — резко выраженная ГМС [8, 21]. Артралгии являются типичным клиническим проявлением синдрома ГМС во всех возрастных группах, однако в возрасте 16–20 лет чаще наблюдаются полиартралгии или локальная боль в гипермобильных суставах [21, 25].

При СГМС нередко отмечаются гиперрастяжимость кожи, склонность к образованию келоидных рубцов, стрий, марфаноидная внешность, остеопения и др. Приобретенная ГМС формируется с помощью специальных упражнений на растяжку, позволяющих значительно увеличить объем движений в суставах. Балетным танцорам, которые не обладают наследственной гиперрастяжимостью связок, приходится развивать ее путем длительных тренировок. При этом изначально неизменные околосуставные ткани защищают их от травм [60].

Наследственный СГМС обусловлен мутациями примерно в 30 различных генах и, как правило, носит семейный характер. Диагностические критерии синдрома ГМС у взрослых и подростков [54, 69] представлены в таблице 9.

Таблица 9

Диагностика синдрома гипермобильности суставов (критерии Brighton-Grahame, 2000)

Большие критерии	Малые критерии
Показатель Бейтона 4/9 или выше (как в момент обследования, так и в прошлом)* Артралгия четырех или более суставов > 3 мес.*	Показатель Бейтона 1, 2 или 3/9 (0, 1, 2 или 3 при возрасте пациента 50 и более лет)*. Артралгия (≥ 3 мес.) в 1–3 суставах или боль в спине (> 3 мес.), спондилез/спондилолистез*. Смещение/подвывих $>$ одного сустава или одного сустава с неоднократным повторением. Воспаление мягких околосуставных тканей. Три или более повреждения (эпикондилит, тендосиновит, бурсит). Марфаноидная внешность. Аномалии кожи: стрии, гиперрастяжимость, тонкая кожа, образование рубцов по типу «папиросной» бумаги. Признаки, связанные с органами зрения: <i>эпикант</i> , или <i>миопия</i> , или <i>антимонголоидный</i> разрез глаз. Варикозные вены, или грыжа, или выпадение матки/прямой кишки
* Сочетание <i>больших</i> и <i>малых</i> критериев под номером 1 и 2 соответственно взаимоисключается. ** Критерии применимы для лиц от 16 до 85 лет	

Синдром ГМС диагностируют при наличии двух больших критериев, либо *одного* большого и *двух* малых критериев, или *четырёх* малых критериев. Два малых критерия достаточны, если имеется близкий родственник, страдающий данным заболеванием. Синдром ГМС исключают при наличии синдромов Марфана или Элерса–Данло иных типов, кроме СЭД гипермобильного типа (ранее — СЭД III), в соответствии с определениями, предусмотренными Гентскими (De Paere, 1996) и Вилльфаншскими (Beighton et al., 1998) критериями. Диагноз правомочен только при выявлении ГМС в сочетании с артралгиями и при обязательном исключении других ННСТ, сопровождающихся избыточной подвижностью суставов.

3.5. MASS-синдром

MASS-синдром (син. MASS-фенотип, OMIM: 604308) — акроним, где первая буква обозначает латинскую транскрипцию клинических проявлений симптомов, входящих в данный синдром: ранняя миопия (*Myopia*)/пролапс митрального клапана (*Mitral valve prolapse*), расширение аорты (*Aortic dilatation*), изменения кожи (*Skin*) — стрии, истончение и скелета (*Skeleton*) — долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудной клетки и др. Заболевание характеризуется клиническим полиморфизмом и фенотипически схоже с СМ с неполным набором клинических проявлений. Согласно Гентским критериям диагноз «MASS-синдром» правомочен у лиц ≥ 20 лет с признаками миопии и/или ПМК в сочетании с пограничным расширением корня аорты (Z-критерий около 2), наличием минимум одного скелетного признака и признаков СВСТ (≥ 5). По литературным данным [52], диагностически значимое расширение аорты может проявиться в более позднем возрасте, что диктует целесообразность динамического наблюдения за пациентами с MASS-фенотипом.

3.6. Семейный синдром марфаноидной внешности

Семейный синдром марфаноидной внешности (синоним — Loeys-Dietz syndrome, type 2B; OMIM:610380, ранее — синдром Марфана тип 2, OMIM:154705) диагностируется по критериям Malfait F. et al. [64]. Диагноз правомочен при наличии признаков вовлечения костной системы, отсутствии клинически значимых проявлений патологии зрительного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Костная система считается вовлеченной, если выявляются не менее двух больших признаков или один большой и 2 малых признака. Вовлечение костной системы правомочно при наличии четырех

малых признаков, характеризующих долихостеномелию. Основными фенотипическими проявлениями семейного синдрома марфаноидной внешности являются: арахнодактилия, сколиоз, воронкообразная/килевидная деформация грудной клетки и долихостеномелия. Значительную помощь в постановке диагноза оказывает семейный анамнез, выявляющий аналогичные изменения со стороны костной системы у родственников пробанда. Дифференциальная диагностика проводится с другими ННСТ с *марфаноидным фенотипом*.

3.7. Пролапс митрального клапана

Пролапс митрального клапана (ПМК, шифр по МКБ-10 — I34.1) диагностируют при выбухании одной и/или обеих створок митрального клапана в полость левого предсердия у взрослых (≥ 2 мм), а у детей до 5 мм над уровнем митрального кольца по горизонтальной оси в парастернальной позиции при наличии или отсутствии миксоматозной дегенерации створок или митральной регургитации [10, 11, 14, 15, 27, 28, 36, 40, 47]. Подобная формулировка допускает включение в понятие ПМК самых разных вариантов: 1) безобидный ЭхоКГ-феномен, возникающий из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста и детей; 2) малые аномалии сердца (МАС), сопровождающие различные по генезу заболевания СТ, либо 3) моногенные варианты ПМК (семейный ПМК, OMIM:157700; миксоматозный ПМК, OMIM: 607829; 610840).

Только после исключения ННСТ и принятия решения о клинически значимом генетически детерминированном ПМК диагностируется «синдром ПМК» или «первичный миксоматозный ПМК». При отсутствии признаков миксоматозной дегенерации (МД) створок необходима дифференциальная диагностика между синдромом ПМК и ПМК как одной из МАС и вариантом нормы. Диагностика синдрома ПМК должна основываться на клинических и ЭхоКГ-данных. Синдром ПМК — это сочетание ЭхоКГ-признаков пролабирования створок/створки с клиническими данными (систолический клик и/или систолический шум, гипотензия, ортостатическая недостаточность, вегетативная дисфункция, аритмический синдром, изменения на ЭКГ). При исключении синдрома ПМК выбухание створок над уровнем митрального кольца может быть расценено как один из вариантов МАС, число которых тесно коррелирует с количеством выявляемых внешних признаков ННСТ [14, 15, 36]. В ряде случаев выбухание створок над уровнем митрального кольца без митральной регургитации (МР) и МД рассматривается как вариант нормы.

4. «ПОШАГОВЫЕ» АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ

Шифр МКБ-10 — XIII класс (болезни костно-мышечной системы и СТ). Диагностика ДСТ должна начинаться с исключения генетической патологии, сопровождающейся вовлечением в патологический процесс СТ. В настоящее время известно около 300 моногенных ННСТ, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза СТ. Кроме того, соединительнотканые нарушения сопровождают ряд хромосомных заболеваний, обусловленных числовыми и структурными аномалиями аутосом (болезнь Дауна, синдром трисомии хромосомы 8, синдром 9p- и др.) и половых хромосом (синдром Клайнфельтера), микроструктурные перестройки хромосом (синдром del (3)q(29), синдром Луиан — Фринса, del (5)p (15.33) и др.), ряд моногенных заболеваний, обусловленных нарушениями обмена веществ (гомоцистинурия, лизосомные болезни накопления) и др. Более 50 генетических заболеваний самого разного генеза сопровождаются «марфаноподобным», а около 100 — «элерсоподобным» фенотипом. При подозрении на ННСТ целесообразна консультация специалиста в области клинической генетики.

Показания для направления на консультацию к врачу-генетику:

- 1) подозрение на ННСТ;
- 2) семейное накопление признаков соединительнотканной дисплазии;
- 3) сочетание соединительнотканной патологии с психоневрологическими, когнитивными, поведенческими нарушениями, множественными врожденными пороками; полиорганными и полисистемными нарушениями;

- 4) наличие у больного с ННСТ или ДСТ > 6 МАР, не связанных с патологией СТ;
- 5) медико-генетическое консультирование больного и членов его семьи.

Цель консультации — квалифицированный клинико-генеалогический анализ, синдромальная диагностика, проведение необходимых специальных исследований для уточнения диагноза, медико-генетическое консультирование семьи.

4.1. Диагностика дисплазии соединительной ткани у детей

1. Исключение ННСТ¹.
2. Клинико-инструментальное обследование. Выявление ≥ 6 малых внешних и/или висцеральных проявлений СВСТ с вовлечением ≥ 3 различных органов из разных систем¹.
3. Анализ родословной. Установление факта накопления признаков соединительнотканной патологии в семье¹.
4. Лабораторное обследование. Выявление биохимических маркеров нарушения метаболизма СТ². Ранжированные по значимости внешние (1-й этап диагностики) и висцеральные признаки (2-й этап диагностики) вовлечения СТ у детей, полученные при обследовании 1215 человек, представлены ниже (табл. 10, 11).

Первый этап диагностики проводится в условиях первичной медико-санитарной помощи детям. Максимальное число (22,5 балла) приходится на патологию *костной системы*. Наиболее значима для диагностики ДСТ у детей (3 балла) воронкообразная деформация грудной клетки. По 2,5 балла приходится на долихостеномелию и килеобразную деформацию

¹ Обязательный критерий.

² Желательный критерий.

Таблица 10

Балльная оценка внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани у детей (скрининг-алгоритм, 1-й этап диагностики)

	Внешние признаки	Шифр МКБ-10	Баллы
1. Костно-суставные			
1	Воронкообразная деформация грудной клетки	M94.4	3,5
2	Килевидная деформация грудной клетки	Q67.7	2,5
3	Долихостеномелия	Q87.4	2,5
4	Сколиоз	M41.0	2
5	Кифоз	M40.0	2
6	Гипермобильность суставов	M35.7	2
7	<i>Hallux valgus</i> (вальгусная деформация первого пальца стопы)	Q66.4	2
8	Арахнодактилия	Q87.4	1,5
9	Другая деформация грудной клетки	Q67.8	1,5
10	Плоскостопие	Q66.5	1

Таблица 10 (Окончание)

	Внешние признаки	Шифр МКБ-10	Баллы
2. Эктодермальные (кожа, зубы)			
1	Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков	L81.9	2
2	Повышенная растяжимость кожи	L99.8	1,5
3	Экхимозы, петехии, носовые кровотечения	D69.0	по 1,5
4	Келоидные рубцы	L91.0	1,5
5	Атрофические стрии	L90.6	1,5
6	«Натоптыши» на тыльной поверхности стоп	L91.9	1,5
7	Видимая венозная сеть	L80.0	1
8	Аномалии прорезывания зубов	K07.3	2
3. Мышечные			
1	Диастаз прямых мышц живота	Q79.5	2
2	Грыжа пупочная	K42.9	2
3	Грыжа паховая/мошоночная	K40.9	2
4	Мышечная гипотония	G98.0	1,5
Максимальное количество баллов — 42; диагностически значимы — ≥ 12			

Таблица 11

Балльная оценка висцеральных признаков системного вовлечения соединительной ткани у детей (2-й этап диагностики)

	Висцеральные признаки	Шифр МКБ-10	Баллы
1	Остеопения выраженная/умеренная	M81.0	2,5/2
2	Пролапс митрального клапана (все типы) /другие МАС	I34.1	2
3	Ювенильный остеохондроз	M42.0	2
4	Вертебро-базилярная недостаточность	G63.4	2
5	Другие МАС	Q24.8	1,5
6	Нестабильность шейного отдела позвоночника	G55.3	1,5
7	Мальформация сосудов	D18.0	1,5
8	Патология органов зрения	H52	1,5
9	Дискинезия желчевыводящих путей на фоне аномалии развития желчного пузыря	K82.8	1,5
10	Расширение корня аорты	I71.9	1
11	Нефроптоз и/или птозы других органов	N28.8	по 1
12	Рефлюксная болезнь	R21.0	1
13	Спонтанный пневмоторакс	J93.0	1
14	Мегаколон и/или долихосигма	K59.1	по 0,5
Максимальное количество баллов — 24; диагностически значимы — ≥ 3 органов в разных системах			

грудной клетки. Равное количество (2 балла) получили аномалия прорезывания зубов, сколиоз, кифоз, ГМС и *hallux valgus*. Значимость остальных признаков оценена от 1 до 1,5 балла. На *кожные проявления* соединительнотканной патологии пришлось 12, а на *мышечные* — 5 баллов. В условиях диагностического центра, стационара либо специализированного кабинета/центра для детей с заболеваниями СТ проводится углубленное клинико-инструментальное обследование (2-й этап диагностики) с целью выявления висцеральных проявлений ДСТ.

Максимальное количество баллов только при фенотипической диагностике — 42, диагностически значимы — ≥ 12 баллов. Максимальное количество баллов только при висцеральной диагностике — 24.

Диагностически значимо вовлечение ≥ 3 органов в разных системах. Максимальное суммарное число баллов — 66. Оценка степени тяжести ДСТ: от 12 до 20 — первая (вариант нормы), от 20 до 30 — вторая, более 30 баллов — третья степень.

Следует помнить, что достоверность диагностики ДСТ возможна только при комплексной оценке внешних и висцеральных признаков, а получение очень высоких баллов требует дополнительной верификации диагноза для исключения ННСТ.

4.2. Диагностика диспластических фенотипов у детей

В терапевтической практике рекомендовано [28] выделять шесть диспластических синдромов и фе-

нотипов: 1) марфаноподобный фенотип; 2) MASS-подобный фенотип; 3) пограничный пролапс (прогиб) митрального клапана; 4) элерсopodobный фенотип; 5) доброкачественная гипермобильность суставов (ДГМС) и 6) неклассифицируемый фенотип (НКФ).

Анатомо-физиологические особенности детского возраста: «периоды вытягивания», сопутствующая им трофологическая недостаточность и долихостеномия, выраженная физиологическая гипермобильность суставов, удивительная вариабельность фенотипа в процессе взросления ребенка, выраженность СВСТ, обилие синтропных и коморбидных заболеваний позволяет считать, что критерии диагностики синдромов и фенотипов, рекомендованные для взрослых, не приемлемы для педиатрической практики. ДСТ в детском возрасте проявляется преимущественно тремя основными фенотипами: *марфаноподобным, элерсopodobным и неклассифицированным*, что следует отражать в формулировке диагноза. Кодирование фенотипов следует проводить с учетом совокупности кодов МКБ-10.

1. *Марфаноподобный фенотип* диагностируют после исключения ННСТ с марфаноидным фенотипом при выявлении пограничного расширения корня аорты с учетом возрастной нормы Z-критерия (Z до 3,0 для лиц ≤ 20 лет), миопии $\leq 3D$ и костных признаков СВСТ (4–6 баллов).

2. *Элерсopodobный фенотип* диагностируют после исключения СЭД и ННСТ с элерсopodobным фенотипом, выявления ≥ 2 малых признаков вовлечения кожи в сочетании с малыми проявлениями вовлечения мышц, суставов, сосудов.

Перечень диагностически значимых «малых признаков» для диагностики элерсopodobного фенотипа представлен ниже:

- гладкая бархатистая кожа;
- тенденция к повышенной растяжимости кожи (до 2,0 см);
- келоидные рубчики, атрофические стрии;
- экхимозы/петехии/носовые кровотечения;
- мышечная гипотония/грыжи/птозы органов;
- ГМС, вывихи, подвывихи суставов, плоскостопие, косолапость, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава;
- варикозные расширения вен в подростковом возрасте;
- отягощенный семейный анамнез.

3. *Неклассифицированный фенотип* диагностируют после исключения ННСТ, марфаноподобного и элерсopodobного фенотипов при ДСТ.

Следует помнить, что верификация фенотипа ДСТ у детей требует тщательного динамического клинико-инструментального наблюдения, анализа

семейного анамнеза, лабораторного обследования, а при наличии показаний и возможностей — проведения молекулярно-генетического исследования.

4.3. Важные для педиатра недиагностические заключения и алгоритмы их диагностики

1. *Повышенный порог диспластической стигматизации.*

Алгоритм диагностики:

- выявление 3–5 внешних малых костных, кожных, мышечных и суставных признаков вовлечения СТ;
- единичные малые внутренние признаки вовлечения СТ;
- семейное накопление проявлений ДСТ.

2. *Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация.*

Алгоритм диагностики:

- выявление ≥ 3 МАС (удлинение створок митрального клапана, ПМК без признаков митральной регургитации и миксоматоза) и/или соединительнотканного каркаса других внутренних органов (висцероптоз, рефлюксная болезнь, дивертикулы пищевода, долихосигма, апикальные буллы, спонтанный пневмоторакс, миопия ($\geq 3D$), геморрагический синдром, варикоцеле и др.);
- наличие единичных малых внешних признаков вовлечения СТ.

3. *Доброкачественная гипермобильность суставов.*

Алгоритм диагностики:

- выявление ГМС при отсутствии болевого синдрома;
- доброкачественное течение ГМС в семье;
- отсутствие биохимических признаков нарушения обмена СТ.

Диагностика *синдрома доброкачественной гипермобильности суставов* в детском возрасте осложняется наличием физиологической ГМС, выраженными проявлениями СВСТ (≥ 6 баллов) и трудностями в выявлении болевого синдрома. Кроме того, тщательный анамнез, осмотр и обследование родственников ребенка по той же диагностической программе свидетельствуют о достаточно нередкой с возрастом трансформации так называемой «доброкачественной ГМС» в типичный «синдром гипермобильности суставов», сопровождающийся артралгиями и признаками СВСТ, что требует пересмотра первоначальной трактовки диагноза [20].

5. Тактика ведения и лечения детей с заболеваниями соединительной ткани

5.1. Общие подходы

Лечение детей с ДСТ представляет собой сложную и мало разработанную задачу. Этиологическое

лечение отсутствует, лечебные курсы патогенетической терапии, как правило, достаточно длительны, а эффект — далеко не быстрый. Поэтому объективно оценить эффективность терапии с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием метаанализа на сегодня не представляется возможным. Ниже изложены основные принципы терапии, основанные на клиническом опыте специалистов разного профиля, позволяющие улучшить качество жизни пациентов.

Эффективность ведения детей с ННСТ и ДСТ во многом определяется их *ранней диагностикой*, что позволит начать своевременную профилактику развития возможных осложнений и замедлить прогрессирование течения данной патологии. Залогом успеха является *преимущество ведения пациента на всех этапах*: акушер-гинеколог — неонатолог — педиатр — терапевт.

Важным моментом является *мультидисциплинарный подход*: своевременная помощь специалистов (кардиолог, офтальмолог, ортопед, гастроэнтеролог, невролог, гематолог, эндокринолог и врачи других специальностей), работающих единой командой и знающих проблему соединительнотканной дисплазии.

Необходима разработка индивидуального комплексного подхода к каждому ребенку с учетом выявленных клинико-инструментальных и лабораторных нарушений. Важно добиться активного участия самого пациента и семьи ребенка в процессе лечения и полного понимания основного лозунга ведения: **ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ — ОБРАЗ ЖИЗНИ!**

В процессе общения с пациентом и его родителями рекомендуется дать следующую информацию:

- чем отличаются ННСТ и ДСТ и какие изменения в СТ при этом происходят;
- какие признаки данной патологии есть у ребенка;
- какие существуют методы лечения;
- какие действия относятся к нездоровому образу жизни и что возможно исправить;
- что дают спортивные тренировки и насколько они безопасны;
- как провести профилактику суставных болей и болей в спине, варикозной болезни, геморроя, плоскостопия, сколиоза;
- каковы симптомы осложнений со стороны сердца, крупных сосудов, глаз, легких;
- какие исследования и с какой частотой необходимо проводить в целях профилактики осложнений;
- каковы ограничения в профессиональном выборе.

При необходимости следует остановиться на вопросах брака и семьи, пригодности к службе в армии и др. Достаточные знания о заболевании могут помочь пациенту без страха смотреть в будущее. Необходимо сформировать у подростка и его родителей мотивацию к изменению нездоровых привычек и показать важность выполнения рекомендаций и назначений врача. Терапия пациента с ННСТ и ДСТ должна начинаться с коррекции *режима дня, зрительных и физических нагрузок*.

Режим дня. При отсутствии значительных функциональных нарушений детям показан общий режим с правильным чередованием труда и отдыха. Необходимо ограничить время пользования персональным компьютером, просмотра телевизионных программ, прослушивания музыки, видеофильмов с использованием наушников. Целесообразно увеличить время ночного сна (не менее 9 часов), при необходимости использовать дополнительный дневной отдых. Важно наладить дозирование физических нагрузок и контроль за тренировочным режимом в спортивной секции [9, 19]. *Двигательная активность.* Необходимо правильно выбрать вид двигательной активности, адекватную нагрузку, темп тренировки. В идеале с каждым пациентом должен работать кинезотерапевт. Можно заниматься практически любым видом спорта, создавая определенные условия для каждого случая индивидуально. *Спортивные нагрузки.* Предпочтение следует отдавать динамическим нагрузкам (плавание, ходьба, прогулочные лыжи, велосипед, бадминтон, ушу). Нецелесообразны: групповые игровые виды спорта, связанные с большой вероятностью травм, профессиональные занятия музыкой, особенно фортепиано (длительное статическое напряжение), балетом и танцами.

Противопоказаны: тяжелая атлетика, спринтерские нагрузки, плавание с аквалангом, дайвинг, прыжки в воду и с парашютом, горные лыжи, конные виды спорта, футбол, хоккей, асимметричные физические нагрузки (игра на скрипке, ношение тяжестей в одной руке).

Не рекомендуются: спортивные занятия, связанные с толчкообразным характером движений (прыжки, баскетбол, карате, резкое поднятие тяжестей и др.). Вопрос о занятиях физической культурой решается в каждом конкретном случае индивидуально после оценки показателей физической работоспособности и адаптации к физической нагрузке, анализа клинической картины и семейного анамнеза. *К диспластикозависимым факторам риска развития осложнений, ранней внезапной смерти относят:* врожденные пороки развития, малые аномалии сердца, мужской пол, семейные случаи

ранней и/или внезапной смерти; нерациональное питание и/или гипотрофия; низкая физическая активность.

Высокий риск развития осложнений, ранней/внезапной смерти характерен для ННСТ; пролапсов клапанов сердца с миксоматозной дегенерацией (толщина створок ≥ 3 мм) и/или регургитацией 2-й степени и более; расширения корня аорты, синуса Вальсальвы, устья легочной артерии; аневризмы церебральных сосудов, аорты. Опасны нарушения сердечного ритма (синдром слабости синусового узла, желудочковая экстрасистолия, удлиненный интервал QT, синусовая аритмия); торакодифрагмальное сердце (ложностенотический, псевдодилатационный варианты, легочное сердце); буллезная эмфизема, трахеобронхомаляция; варикозная болезнь вен нижних конечностей, малого таза с хронической венозной недостаточностью 2–3-й степени [11, 29].

Диетотерапия детям с ДСТ назначается только после предварительного обследования у гастроэнтеролога и обязательно в периоде относительной ремиссии хронической патологии желудочно-кишечного тракта, нередко ассоциированной с нарушениями СТ. Необходимо предоставить растущему организму достаточное количество микронутриентов для поддержания здорового метаболизма СТ. Показана пища, обогащенная белком. С учетом индивидуальной переносимости и возраста ребенка дополнительно назначают мясо, рыбу, кальмары, фасоль, орехи. Продукты питания должны быть обогащены макро- и микроэлементами, витаминами и непредельными жирными кислотами. Пациентам без сопутствующей гастроэнтерологической патологии при наличии скелетных аномалий несколько раз в неделю рекомендуются крепкие бульоны, заливные блюда из мяса и рыбы, содержащие значительное количество хондроитинсульфатов. Детям с чрезмерно высоким ростом с раннего возраста и на весь период роста назначают продукты питания (оливковое, тыквенное, соевое, хлопковое, кунжутное масло, семена подсолнечника, сало и т. п.), содержащие полиненасыщенные жирные кислоты класса «Омега», оказывающие тормозящий эффект на секрецию соматотропного гормона. Показаны продукты, обогащенные витаминами B₁, B₂, B₃, B₆, C, P и E. Рекомендуется пища с повышенным содержанием макро- (кальций, фосфор, магний, калий) и микроэлементов (медь, цинк, селен, марганец, кремний, сера, фтор, ванадий, бор), являющихся кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена и минерализацию костной ткани.

5.1.1. Симптоматическая немедикаментозная терапия

Важными разделами программы немедикаментозной реабилитации являются лечебный массаж,

физиотерапевтическое, бальнеологическое, санаторно-курортное лечение и психотерапия.

Лечебный массаж (вакуумный, ручной), курс — 10 сеансов. Снимает болезненный спазм мышц, улучшает кровоснабжение, передачу нервных импульсов, трофику мышц туловища и суставов. Масированию подлежит область позвоночника, шейно-воротниковая зона (сегментарный массаж), мышцы, окружающие проблемные суставы. Процедуры следует выполнять ежедневно или с промежутком в один-два дня; желательно пройти не менее трех курсов лечения с интервалом в один месяц.

Физиотерапевтическое лечение используют по показаниям. Достаточно широко применяют магнито-, индукто- и лазеротерапию. У детей со сколиозом, кифосколиозом применяется КВЧ-терапия на болевые зоны. Курс — 10 сеансов ежедневно или через день, электрофорез макро- и микроэлементов, спазмолитиков, амплипульс, ДДТ-стимуляция ослабленных групп мышц, а также локальное лечение ультразвуком. Для улучшения метаболизма хрящевой ткани используют магнито-, индукто- и лазеротерапию, электрофорез с димексидом, рапой. При вегетососудистой дистонии по ваготоническому типу на фоне ЗСТ применяют 1% раствор кофеина натрия бензоата, эфедрина гидрохлорида или мезатона — по воротниковой методике или по методике ионных рефлексов по Щербаку. Благоприятное воздействие оказывает общее УФО в постепенно возрастающих дозах — от $\frac{1}{4}$ до двух биодоз (курс — 10 сеансов) и аэроионотерапия. Весьма полезный физиотерапевтический метод лечения — сауна (температура воздуха — 100 °С, относительная влажность — 10–12%, длительность пребывания — 30 мин), курс — 25 сеансов в течение 3–4 мес. Хороший эффект дает бальнеотерапия: общие углекислые, хвойные, хлористоводородные, сероводородные и радоновые, электрогальванические, контрастные ножные и ручные ванны с применением лекарственных средств («По-кур», «Легран», «Тонус»); подводный массаж; различные души: Шарко, восходящий, дождевой, циркулярный, продолжительность — 10–12 мин, температура — 37 °С, курс — 8–10 сеансов. Показаны грязевые аппликации на шейно-воротниковую зону — 38 °С, 6–15 мин, курс — 6–8 сеансов. В домашних условиях доступны обливание, обтирание, контрастный душ, солянохвойные и пенистые ванны. Показана пеллоидотерапия (грязевые аппликации) на мышцы вдоль позвоночника, шейно-воротниковую зону, продолжительность — 10–12 мин, температура грязи — 38 °С, курс — 8–10 сеансов.

Психотерапия проводится с целью выработки системы адекватных установок и закрепления ново-

го образа жизни в семье пациента. Важно разьяснить родственникам больного характер имеющихся клинических проявлений соединительнотканной дисплазии у членов семьи и обучить всех методам аутогенной тренировки.

Санаторно-курортное лечение назначают с целью комплексной реабилитации, включающей положительное воздействие лечебных грязей, ванн, физиопроцедур, массажа, лечебной физкультуры, сауны. Особенно эффективно, если оно проводится не менее 3 лет подряд. Рекомендуются курорты Старой Руссы, Сестрорецка, Белокурихи, Пятигорска, Евпатории.

Ортопедическая коррекция. По показаниям используют: ортопедическую обувь, супинаторы, ортезы, корсеты, бинтование эластичным бинтом гипермобильных суставов и др. [68].

Образ жизни. Противопоказано пребывание в условиях жаркого климата, зонах повышенной радиации. Лучшим местом проживания является центральный пояс. Желательно исключить стрессовые воздействия, в метеозависимые дни избегать психоэмоциональных перегрузок. Не рекомендуется допускать переохлаждения верхних и нижних конечностей.

Профессиональная ориентация. Следует избегать специальностей, связанных с большими физическими и эмоциональными нагрузками, вибрацией, контактами с химическими веществами и воздействием рентгеновских лучей, противопоказаны профессиональные занятия спортом, танцами.

5.1.2. Симптоматическая медикаментозная терапия

Артралгии, дорсалгии, дегенеративные поражения суставов и позвоночника у подростков на фоне ННСТ и ДСТ, как правило, требуют назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с селективным действием на циклооксигеназу 2-го типа (найз², нимесил⁴, месулид²). Неселективные НПВП (диклофенак³, кетонал⁵, напроксен¹) назначаются в комбинации с гастропротекторами. Используют НПВП в виде мазей и гелей (артрозилен³, ДИП-рилиф⁵, диклофенак-гель³, долгит-крем⁴, долобене³, кетонал-крем⁵, найз-гель²). При варикозной болезни назначают препараты, улучшающие венозный кровоток (вессел-ДУЕ Ф⁶, гепариновая мазь). Расширение корня аорты на фоне тахикардии и артериальной гипертензии — основание для назначения β-блокаторов⁶. Частые респираторные заболевания — показание к назначению растительных адаптогенов: элеутерококк⁴, китайский лимон-

ник⁴, заманиха⁵, аралия⁴ в виде настоек; апилак², геримакс женьшень⁴, гинсана⁴. По показаниям используют эндогенные интерфероны; иммуномодулирующие травяные сборы, включающие листья земляники лесной, корень солодки голой, корень лопуха большого, череду, Melissa, чабрец и др. С целью укрепления сосудистой стенки назначают иглицу шиповатую⁴, флаваноиды: рутин², фламин. Коррекция нейровегетативных нарушений проводится с помощью ноотропных (пирацетам¹, пиридитол¹) и ноотропоподобных (пантогам², аминалон¹, фенибут²) препаратов.

5.1.3. Патогенетическая терапия

Носит заместительный характер и направлена на стимуляцию коллагенообразования, коррекцию метаболизма гликозаминогликанов, стабилизацию минерального обмена, биоэнергетического состояния организма и процессов перекисного окисления. В зависимости от степени тяжести клинического состояния больного и выраженности нарушений метаболизма СТ следует проводить 1–2 курса терапии в год продолжительностью по 2–4 месяца.

1. *Стимуляция коллагенообразования* осуществляется с помощью препаратов, улучшающих синтез коллагена (элькар, лизин⁴, пролин⁴). Дополнительно следует назначать кофакторы синтеза коллагена: витамины С, Е, группы В, препараты кальция, фосфора, магния, калия и микроэлементы: медь, цинк, селен, кремний, бор, марганец. Элькар (левокарнитин) — лекарственный препарат метаболического действия на основе L-карнитина, природного соединения, родственного витаминам группы В. Улучшает белковый и жировой обмен, стимулирует энергообразование, восполняет дефицит карнитина при ДСТ. В возрасте до 3 лет жизни доза препарата определяется лечащим врачом. От 3 до 6 лет — назначают в разовой дозе по 0,1 г (5 капель), от 6 до 12 лет — 0,2–0,3 г (11–16 капель) 2–3 раза в день. Курс лечения — не менее 1 месяца. Витамин С принимает участие в синтезе коллагена, эластина, гликозаминогликанов, заживлении ран, образовании рубца. Доза — 350–500 мг/сут. Дополнительно к витамину С назначают витамин Р, содержащий биофлавоноиды (рутин, кверцетины, катехины), которые стабилизируют молекулу коллагена, укрепляют основное вещество СТ, ингибируют гиалуронидазу. Витамин Е₁ — анаболизант, антиоксидант, укрепляет мышечный каркас. Доза — 400 мг/сут. Витамин В₆ увеличивает содержание цистеина (основная аминокислота структурного белка СТ кожи, волос и ногтей — керати-

Здесь и далее по тексту препараты, разрешенные детям: без индекса — с рождения; 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.

на), переносит магний внутрь клетки. *Препараты витаминов группы В*: нейромультивит⁴, 1 табл. содержит 100 мг тиамина (витамин В₁); 200 мг пиридоксина (витамин В₆) и 200 мкг цианокобаламина (витамин В₁₂). Доза — 1/4 табл. 1 раз в день детям от 3 до 6 лет; 1/2 табл. — детям от 6 до 12 лет. Продолжительность курса — 1 месяц. Мильгамма композитум⁶, 1 драже содержит: бенфотиамин — 100 мг, пиридоксин — 100 мг. Доза: 1 драже 1 раз в день детям от 6 до 12 лет. Мильгамма⁵ (2 мл), раствор для инъекций. Одна ампула содержит: тиамин — 100 мг, пиридоксин — 100 мг, цианокобаламин — 1000 мкг. Курс — 1 месяц. Минеральная поддержка проводится путем назначения органических солей магния (лактат, цитрат, пидолат) в комбинации с магниофиксатором пиридоксин (витамин В₆), улучшающим биодоступность магния, — препаратами Магне В₆. Доза Магне В₆ табл.: детям ≥ 6 лет (масса тела более 20 кг) — 4–6 табл./сут, Магне В₆ Форте табл.: детям ≥ 6 лет (масса тела более 20 кг) — 2–4 табл./сут, Магне В₆ питьевой раствор: детям ≥ 1 года (масса тела более 10 кг) — 1–4 ампулы/сут). Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2–3 раза в день во время еды. Курс — 1 месяц. По показаниям назначают: биомедь⁵, 1 табл. — 7 мг аспарагината меди (2 мг меди); при отсутствии — 1% раствор меди сульфата в растворе молока, минимальная доза — 1 капля на год жизни; био-марганец⁵, 1 табл. содержит 12,5 мг аспарагината Mn (~2 мг Mn); цинкит, 1 табл. содержит 44 мг сульфата цинка. Дозы: детям до 1 года — 10–15 мг/сут; 2–12 лет — 15–25 мг/сут. Неоселен — раствор для приема внутрь в разведении 1: 50. Детям до 1 года — 25 кап. (5 мкг селена), 1–2 лет — 2,5 мл (10 мкг), 2–5 лет — 5 мл (20 мкг), 5–12 лет — 10 мл (45 мкг), старше 12 лет — 15–20 мл (67,5–90 мкг) 1 раз/сут. Селенохел⁴, 1 табл. содержит 0,21 мг селенопирана (50 мкг селена). Детям старше 12 лет по 1 табл. в день во время еды. Следует помнить о взаимодействии витаминно-минеральных комплексов.

2. *Коррекция метаболизма гликозаминогликанов* осуществляется путем назначения пероральных хондропротекторов из группы хондроитинсульфатов (хондроитина сульфат⁶, хондроксид⁶, структум⁵), гликозаминогликанов (ДОНА⁴, глюкозамина сульфат⁵) либо препаратов комбинированного действия (артра⁵, артрофлекс⁶), которые содержат комбинацию хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. Хондропротекторы участвуют в регуляции метаболизма хондроцитов и подавлении синтеза ферментов, повреждающих суставной хрящ [57]. По оценке Европейской ассоциации ревматологов (EULAR), хондропротекторы (степень доказательности IA)

безопасны и показаны для купирования болевого синдрома (уровень рекомендаций А) [60]. Методом метаанализа убедительно доказана терапевтическая эффективность глюкозамина сульфата [67]. При суставных болях у детей следует начинать с хондропротекторов местного действия (хондроксид мазь⁴, хондроитин-АКОС мазь⁵, алфлутоп-крем⁶) либо противовоспалительного лекарственного средства диметилсульфоксида⁴, эффективность которого подтверждена результатами двойного слепого контролируемого исследования [51]. При отсутствии эффекта назначают пероральный хондроитина сульфат (структум⁵, хондроитин-АКОС⁵). Доза подросткам — 750–1000 мг 2 раза в день. Продолжительность курса — 3–6–12 месяцев.

3. *Стабилизация минерального обмена* проводится с помощью препаратов, нормализующих фосфорно-кальциевый обмен: эргокальциферол, витамин D₃Бон и препаратов кальция: кальций D₃-Никомед³, натекаль D₃⁴, витрум кальций с витамином D⁴; оссеин-гидроксипапатитные комплексы (остеокеа³). По показаниям назначают Магне В₆¹, цинкит и витаминно-минеральные комплексы (юни-кап², супрадин², дуовит⁴, олиговит², компливит²).

4. *Коррекция биоэнергетического состояния организма* осуществляется путем назначения препаратов, стимулирующих выработку АТФ (фосфаден⁶, кудевита⁴, кудесан для детей¹, коэнзим Q10⁴, элькар 30%¹, карнитон¹, эликсир янтарный³ и др.). Кудевита⁵ (убидекаренол) — лекарственный препарат коэнзима Q10. Применяется для профилактики и устранения дефицита коэнзима Q10 при заболеваниях сердца, интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузках. Доза — от 30 мг (1 капс.) до 90 мг (3 капс.) в сутки. Курс лечения — 1–3 месяца. Следует помнить, что препараты, стимулирующие процессы клеточного энергообмена, назначаются утром либо в первую половину дня, а кудевита⁴, рибоксин⁶ и калия оротат, повышающие активность цикла Кребса, — во вторую половину дня и вечером.

5. *Стабилизация процесса перекисного окисления*. Способствуют угнетению свободнорадикального окисления, улучшению тканевого дыхания, быстрому удалению перекисей и токсических радикалов кислорода: кудевита⁴, кудесан для детей¹, коэнзим Q10⁴, липоевая кислота³, Омега-3² и аналоги.

5.1.4. Примерные схемы медикаментозной терапии

Схема 1. Утро, обед. До еды: Пролин 0,5, капс., 1–2 раза в день. Доза по возрасту. Курс — 2 мес.

После еды: Магне В₆ питьевой раствор, 1 амп., 2–4 раза в день. Курс — 4 мес.

Схема 2. Утро. После еды. Курсами со сменой препаратов:

аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) до 0,6 г в день. Курс — 4 нед.;

элькар 30% раствор (доза по возрасту) в сочетании с кудевита, 0,03, капс., 1–3 раза/сут, у детей — с 12 лет жизни. Курс — 4 нед.;

милдронат, табл., 0,25 (доза по возрасту); 1–2 раза в первую половину дня. Курс — 4 нед.;

Вит. Е (доза по возрасту) на ночь. Курс — 4 нед.

Схема 3. Утро, обед: *структум*, капс., 0,5; 2 раза в день во время еды. Курс — 4 мес.; на ночь: *кальций-форте*, табл., 0,5 (доза по возрасту). Курс — 1–2 мес.

Схема 4. До еды: *пролин* 0,5, капс.; 1–2 раза в день (доза по возрасту). Курс — 2 мес.

После еды: *Магне В₆ Форте*, 1 табл., 2–4 раза в день (доза по возрасту). Курс — 1 мес.

Препараты железа — 1–2 раза в день. Доза по возрасту. Курс — 2 мес.

Далее: *Предуктал* 0,02 в табл. — 1 табл. 3 раза в день (доза по возрасту). Курс — 2 мес.

5.2. Особенности терапии наследственных нарушений соединительной ткани

5.2.1. Синдром Марфана

Показана обогащенная белком, витаминами, макро- и микроэлементами пища. Детям с чрезмерно высоким ростом уже с раннего возраста и на весь период роста назначают продукты питания (оливковое, тыквенное, соевое, хлопковое масло, семена подсолнечника, сало и т. п.), содержащие полиненасыщенные жирные кислоты.

Показаны ЛФК, массаж, индивидуально подобранная двигательная активность, бальнеотерапия, закаливание. Противопоказаны тяжелые физические и психические нагрузки, занятия спортом.

При дилатации аорты детям с СМ рекомендуют динамическое ЭхоКГ-наблюдение с интервалом 1 раз в 6–12 месяцев с учетом диаметра корня аорты и при наличии показаний — назначение β-адреноблокаторов или лозартана. Профилактическое действие данной группы препаратов доказано у взрослых и наиболее выражено при диаметре аорты 4 см.

Факторами риска расслоения аорты являются: увеличение диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы 5 см, нарастание дилатации аорты более чем на 2 мм в год, наличие расслоения аорты у близких родственников больного. Хирургическое лечение аневризмы аорты (протезирование измененного участка) у пациентов с синдромом Марфана может быть рекомендовано при размере аорты

более 50 мм. При размерах аорты от 46 до 50 мм оперативное вмешательство рекомендуется в случае тяжелой аортальной или митральной недостаточности, нарастании размеров аорты более 2 мм в год, планируемой беременности или наличии отягощенного по расслоению аорты семейного анамнеза.

Хирургические вмешательства на аорте у пациентов с синдромами Марфана, Элерса–Данло, Луиса–Дитца, двустворчатым аортальным клапаном следует планировать уже при размерах аорты 40–50 мм или когда индекс площади корня аорты ($\pi r^2/\text{рост}$ — в $\text{см}^2/\text{м}$) превышает 10. Для пациентов с синдромом Луиса — Дитца хирургическая коррекция аорты может быть рекомендована в случае подтвержденной мутации в генах *TGFBR1* и *TGFBR2* уже при размерах аорты 42 мм по ЭхоКГ (внутренняя граница) или 44–46 мм по КТ или МРТ (класс доказательств 2а, уровень доказательности С).

Подвывих хрусталика, осложненный вторичной глаукомой, дегенерация сетчатки с угрозой ее отслойки — абсолютное показание для оперативного лечения (удаления хрусталика) у больных синдромом Марфана.

5.2.2. Синдром Элерса–Данло

Терапия зависит от конкретных проявлений патологии, имеющейся у пациента. Показаны обогащенная белком, витаминами, макро- и микроэлементами пища (см. раздел 5.1), курсы массажа, физиотерапии и лечебной физкультуры, защита кожи от травм и воздействия прямых солнечных лучей, профилактика инфицирования раны.

С целью размягчения келоидных рубцов проводят фонофорез 0,2% раствора гидрокортизона, лидазы (0,1 г — 64 АЕ на 30 мл ацетатного буферного раствора или на 30 мл дистиллированной воды, подкисленной до $\text{pH} = 5,0\text{--}5,2$); фибринолизина (20 000 ЕД — содержимое одного флакона — разводят в 200 мл дистиллированной воды, подкисленной до $\text{pH} 5,0\text{--}5,2$) и др.

Медикаментозное лечение при наличии показаний осуществляют путем назначения витаминных, минеральных комплексов, по показаниям — хондропротекторов, оссеин-гидроапатитных и биоэнергетических препаратов, которые принимаются сочетанными курсами 2–3 раза в год продолжительностью по 2–4 месяца (см. раздел 5.1.3). Прогрессирующий болевой синдром у пациентов с СЭД со сколиозом III–IV степени, выраженная деформация грудной клетки, тяжелая степень плоскостопия служат показанием к проведению оперативного лечения, которое следует осуществлять в состоянии относительной ремиссии метаболизма СТ.

5.2.3. Несовершенный остеогенез

Показан щадящий образ жизни, диета, обогащенная белком, кальцием, фосфором, магнием и микроэлементами (см. раздел 5.1). Активно применяются щадящий массаж, ЛФК, бальнеолечение, психотерапия. Для ускорения заживления переломов проводят электрофорез 5% раствора *кальция хлорида*, 4% раствора *магния сульфата*, 2% раствора *меди сульфата*, 2% раствора *цинка сульфата* по четырехэлектродной методике на воротниковую зону или местно.

По показаниям используется симптоматическая (см. раздел 6.1.1) и патогенетическая медикаментозная терапия с учетом выявленных метаболических нарушений (см. раздел 5.1.3). Показаны бифосфонаты (этидронат, памидронат, алендронат, неридронат), обладающие выраженной антирезорбтивной активностью. Внутривенное введение памидроната (0,5–1 мг/кг) или прием алендроната улучшают качество жизни больных детей, тормозят резорбцию костной ткани, снижая риск развития переломов и уменьшая интенсивность болевого синдрома. Длительно, с учетом клинико-биохимических показателей, назначают этидронат (10 мг/кг в сутки внутривенно 3–7 дней в месяц или внутрь 20 мг/кг курсами до 30 дней). При несовершенном остеогенезе III типа показано раннее начало лечения (со 2-го месяца жизни) неридроната, который оказывает положительное влияние на рост ребенка и снижает частоту переломов. При костных деформациях проводят курсы консервативной терапии, подготавливая пациентов к предстоящим оперативным ортопедическим методам лечения, которые следует проводить на фоне относительной стабилизации показателей метаболизма коллагена. Разработаны научные основы и начаты клинические испытания по генной терапии данного заболевания.

5.2.4. Синдром гипермобильности суставов

Терапия преимущественно базируется на кинезотерапии с индивидуализированным подбором упражнений, выполняемых в домашних условиях, направленных на укрепление мышечного корсета в целом и мышечного аппарата, окружающего проблемные суставы. По показаниям используют ортопедическую обувь, супинаторы, ортезы, корсеты, бинтование эластичным бинтом гипермобильных суставов. Не показаны профессиональные занятия музыкой, особенно фортепиано (длительное статическое напряжение), балетом и танцами [26].

Наличие выраженного болевого синдрома требует проведения курсового физиотерапевтического лечения (см. раздел 5.1.1) и назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (см. раздел 5.1.2).

5.2.5. Проплапс митрального клапана

Пациенты с ПМК и жалобами, обусловленными повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгии, одышка), требуют терапии β -адреноблокаторами. Ортостатическую симптоматику (постуральная гипотензия и сердцебиение) можно уменьшить повышением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, а в тяжелых случаях — приемом минералокортикоидов. Нарушения ритма могут быть следствием дефицита магния и служить основанием для назначения органических солей магния (магния цитрат, лактат, пидолат) в сочетании с магниофиксатором пиридоксином. Доказано, что органические соли магния в составе препарата Магне В₆ усваиваются лучше неорганических солей, а благодаря наличию витамина В₆ (пиридоксина) в составе препарата магний дольше удерживается в клетках.

Пациентам с ПМК с транзиторными ишемическими атаками на фоне синусового ритма и без тромбов в левом предсердии показана терапия ацетилсалициловой кислотой (75–325 мг/сут), перед назначением которой необходимо убедиться в отсутствие оксалатурии и уточнить данные семейного анамнеза по поводу мочекаменной болезни. Прием ацетилсалициловой кислоты можно ограничиться у пациентов с ПМК, перенесших инсульт, но не имеющих признаков митральной регургитации, фибрилляции предсердий, тромбов в левом предсердии или утолщения (5 мм и более) створок митрального клапана. При наличии указанных осложнений или неэффективности ацетилсалициловой кислоты показан прием варфарина с целевым МНО 2,0–3,0.

С целью профилактики инфекционного эндокардита при всех манипуляциях, сопровождающихся бактериемией, пациентам с ПМК, в особенности при наличии митральной регургитации, утолщении створок, удлинении хорд, дилатации левого желудочка или предсердия, назначают антибиотики.

Хирургическое лечение показано при тяжелой митральной недостаточности, сопровождающейся клинической симптоматикой или дилатацией, а также систолической дисфункцией левого желудочка. В большинстве случаев при ПМК эффективна реконструктивная операция (в особенности при поражении задней створки) с лучшим долговременным прогнозом по сравнению с протезированием митрального клапана.

6. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Характер диспансерного наблюдения и проводимых клинико-инструментальных обследований пациентов с ННСТ и ДСТ определяется тяжестью

течения заболевания. На поликлиническом этапе реабилитации осуществляется оценка физического развития ребенка, уровня артериального давления, состояния гемограммы и анализов мочи. Анализируется состояние и самочувствие пациента, двигательный режим, диета, адекватность ЛФК и спортивных нагрузок, профориентация подростков. Особый акцент делается на оценке состояния опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, органов зрения, зубочелюстной области, особенностях течения заболеваний на фоне сопутствующей соединительнотканной патологии [2]. При необходимости проводятся курсы фитотерапии, симптоматического немедикаментозного лечения.

Минимум один раз в год показаны осмотры окулиста, ортопеда, стоматолога, кардиолога, а по показаниям — других специалистов. Один раз в год необходимо контролировать состояние метаболизма СТ, уровень общего витамина D, общего и ионизированного кальция, магния, фосфора, цинка, меди, селена в сыворотке крови. При снижении минеральной плотности костной ткани один раз в 2 года, а при остеопорозе — один раз в год следует проводить контрольное денситометрическое исследование; при плоскостопии один раз в год — оптическую подометрию, а при сколиозе — оптическую топографию позвоночника. Не реже чем один раз в год рекомендуется выполнять ЭКГ и УЗИ сердца, уделяя особое внимание состоянию корня аорты, степени пролабирования и миксематозного изменения клапанов сердца. Дети с ДСТ требуют регулярного лечения в специализированных санаториях для больных с патологией опорно-двигательного аппарата, а по показаниям — и сердечно-сосудистой системы. Пациенты с тяжелым течением заболевания нуждаются в пожизненном медицинском наблюдении, постоянном проведении немедикаментозной терапии, а при выявлении биохимических нарушений — систематических курсах заместительной метаболической терапии.

Вакцинация проводится по общей схеме. Исключением являются пациенты с осложненным течением предыдущих прививок, которых вакцинируют по индивидуальному графику щадящим методом с предварительной подготовкой.

Военная служба. Положение о Военно-врачебной экспертизе содержит категории годности к военной службе в зависимости от характера и тяжести заболевания, но не имеет отдельной статьи, посвященной ДСТ³.

Призывники с ННСТ могут быть признаны негодными по наследственному соматическому забо-

леванию. Призывники с проявлениями ДСТ могут быть признаны негодными или ограниченно годными к военной службе при наличии органических изменений, например, со стороны ССС (аритмии, нейроциркуляторная дисфункция с тяжелыми проявлениями), органов зрения (миопия, болезни хрусталика, сосудистой оболочки, сетчатки), опорно-двигательного аппарата (сколиоз, плоскостопие, артроз, остеопороз). При определении годности основную роль играет не диагноз как таковой, а тяжесть нарушения функции органа или системы. В качестве основного диагноза указывается заболевание, нарушающее работу органа (системы) и ограничивающее функциональную способность.

Медико-социальная экспертиза у пациентов с ННСТ и ДСТ проводится на основании выявленных при клинко-инструментальном обследовании нарушений. Основанием для признания лица в возрасте до 18 лет категории «ребенок-инвалид» является: значительное ограничение жизнедеятельности, приводящее к социальной дезадаптации вследствие нарушения развития, роста, способностей к самообслуживанию, передвижению, ориентации, контролю поведения, обучения, общения и трудовой деятельности в будущем.

В связи с тем что ДСТ не имеет статуса самостоятельной нозологической формы, при направлении на медико-социальную экспертизу в качестве основного диагноза целесообразно указать ведущее заболевание или синдром, послуживший причиной утраты трудоспособности (варикозная болезнь нижних конечностей, ПМК, буллезная эмфизема, сколиотическая деформация позвоночника и т. п.). Необходимо подчеркнуть системный и прогрессивный характер патологии, перечислив ее основные проявления в графе «Сопутствующие заболевания» [9].

Профессиональная ориентация и экспертиза профессиональной пригодности. Противопоказаны специальности, требующие значительного эмоционального и физического напряжения, длительного стояния и фиксированного положения туловища. Не показаны профессии, связанные с охлаждением и перегреванием, работой на высоте, с повышенной опасностью травматизма, воздействием электромагнитных полей, токсических веществ, общей и локальной вибрации, а также перенапряжением зрения. Экспертиза профессиональной пригодности подростков должна проходить в несколько этапов, на каждом из которых врач решает задачи в соответствии с возрастом подростка, уровнем его общеобразовательной подготовки и состоянием здоровья.

Первый этап проводится в детской поликлинике в рамках профилактических медицинских осмотров. В настоящее время медицинские осмотры

³ Постановление Правительства РФ «Об утверждении Положения о Военно-врачебной экспертизе» № 565 от 4 июля 2013 года.

школьников проводятся согласно приказу Минздрава, при этом оценивается состояние здоровья, наличие возрастных функциональных отклонений, клинический скрининг на соединительнотканную патологию⁴.

На втором этапе (детская поликлиника) проводится экспертиза профессиональной пригодности в рамках предварительного и периодических медицинских осмотров. Оценивается тяжесть течения заболевания, исследуются функции зрительного и слухового анализаторов, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной системы, адаптационный потенциал органов, наиболее уязвимых при действии того или иного профессионального фактора.

Третий этап предусмотрен в сложных случаях экспертизы профессиональной пригодности подростков с тяжелым течением ННСТ и ДСТ с привлечением консультанта по заболеваниям СТ и врача-профпатолога.

Психотерапия. Основная цель — выработка системы адекватных установок и закрепление новой линии поведения в семье пациента, что поможет обеспечить эффективность лечения ребенка. Важно разъяснить подростку (и обязательно его родителям) характер имеющихся у него клинических симптомов, обучить методам аутогенной тренировки. По показаниям осуществляется психологическая поддержка, психологическое консультирование, психологическая диагностика, психологический тренинг, психологическая коррекция, проводятся индивидуальные либо групповые методы психологической работы.

Критериями эффективности диспансеризации следует считать улучшение общего состояния ребенка (повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение частоты и интенсивности болевого синдрома, увеличение мышечной силы и тонуса, нормализация эмоционального состояния). Благоприятным признаком являются нарастание массы тела, прекращение прогрессирования сколиоза, кифоза, замедление темпов чрезмерного роста, уменьшение степени деформации грудной клетки, прекращение или уменьшение частоты спонтанных вывихов в суставах, уменьшение степени миопии, геморрагического синдрома, рецидивов спонтанного пневмоторакса, улучшение состояния полости рта, стойкая ремиссия хронических заболеваний, ассоциированных с патологией СТ.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1346н от 21 декабря 2012 года «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них».

Объективным подтверждением эффективности диспансеризации являются результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Важно добиться стабилизации показателей метаболизма СТ, минерального обмена, микроэлементов в сыворотке крови, а также улучшения инструментальных параметров (уменьшение степени пролабирования клапанов сердца, отсутствие прогрессирования диаметра корня аорты, увеличение сократительной способности миокарда, регрессирование признаков остеопороза по данным денситометрии, улучшение состояния интра- и экстракраниального кровотока по данным УЗДГ и др.).

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение ННСТ — один из самых сложных разделов медицинской науки и педиатрии в частности. Благодаря научно-технической революции в генетике для многих моногенных ННСТ с четким фенотипом и установленным типом наследования идентифицированы сотни мутаций и предложены новые перспективные методы молекулярной диагностики. Однако большинство из них в России пока недоступно, поэтому особое значение имеют представленные в рекомендациях педиатрические аспекты выявления ряда ННСТ, имеющих согласованные международные критерии диагностики. Это поможет создать однотипные группы больных детей для верификации диагноза в будущем.

Для поиска генов-кандидатов, отвечающих за формирование ДСТ без четко очерченной клинической картины и типа наследования, наиболее адекватным представляется метод *полногеномного сканирования однонуклеотидных полиморфных замен (SNPs)*. Однако сложность его использования заключается в отсутствии четких критериев диагностики при отборе больших групп больных с однотипной клинической картиной. Предложенные алгоритмы диагностики ДСТ и ее фенотипов у детей могут помочь решению этой чрезвычайно сложной задачи. Вполне логично предположить, что к ДСТ сегодня мы относим не только редко встречающиеся моногенные заболевания со смешанным фенотипом, но и целый ряд генетически неоднородных моногенных форм, обусловленных «мягкими» мутациями, которые идут под маской полигенно-мультифакторной патологии.

Врач-педиатр должен уметь диагностировать классифицируемые моногенные ННСТ, ДСТ и диспластические фенотипы, знать показания для медико-генетического консультирования, уметь определить тактику ведения и план лечения, направленного на коррекцию выявленных нарушений, улучшение качества жизни и профилактику развития возможных осложнений у ребенка.

Накопление информации в области диагностики различных ННСТ, ДСТ и ее фенотипов, проведение многоцентровых рандомизированных исследований, направленных на поиск эффективных методов лечения и профилактики, станут основанием для дальнейшего углубления знаний в этой области медицины и совершенствования данных рекомендаций.

* * *

20 мая 2015 года на IX Российском форуме «Здоровье детей: профилактика и терапия социально значимых заболеваний. Санкт-Петербург-2015» была принята 1-я часть российских рекомендаций «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения», подготовленные комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов.

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).

Члены рабочей группы: доцент, канд. мед. наук Л.Н. Аббакумова, профессор И.Л. Алимова (Смоленск), канд. мед. наук Н.С. Антонова (Санкт-Петербург), канд. мед. наук Ю.С. Апенченко (Тверь), д-р мед. наук В.Г. Арсентьев (Санкт-Петербург), И.Г. Васильева (Иваново), доцент, канд. мед. наук И.Л. Иванова (Ижевск), профессор А.Н. Узунова (Челябинск), профессор Е.Е. Краснова (Иваново), доцент, канд. мед. наук А.В. Копцева (Тверь), доцент, канд. мед. наук И.И. Иванова (Тверь), доцент, канд. мед. наук Е.Г. Кудинова (Барнаул), доцент, канд. мед. наук Л.В. Кузнецова (Петрозаводск), канд. мед. наук А.Н. Дакуко, д-р мед. наук А.М. Мамбетова (Нальчик), доцент, канд. мед. наук В.В. Мурга (Тверь), доцент О.В. Плотникова (Омск), доцент, канд. мед. наук А.В. Сертакова (Саратов), профессор Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург), доцент, канд. мед. наук Е.Е. Статовская (Санкт-Петербург), доцент, канд. мед. наук В.В. Суменко (Оренбург), доцент, канд. мед. наук О.Ю. Фадеева (Иваново).

Состав комитета экспертов: профессор Е.Н. Басаргина (Москва), профессор И.А. Викторова (Омск), профессор М.Ю. Галактионова (Красноярск), профессор В.Н. Горбунова (Санкт-Петербург), профессор Н.Ю. Дендоуми (Омск), профессор Л.А. Дерюгина (Саратов), профессор Л.А. Желенина (Санкт-Петербург), профессор Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург), профессор А.С. Калмыкова

(Ставрополь), профессор В.Н. Карташев (Тверь), профессор Р.Р. Кильдиярова (Ижевск), профессор Л.А. Кривцова (Омск), профессор Н.П. Котлюкова (Москва), профессор А.М. Куликов (Санкт-Петербург), профессор С.Е. Лебедькова (Оренбург), академик РАН, профессор А.И. Мартынов (Москва), профессор И.Ю. Мельникова (Санкт-Петербург), профессор З.В. Нестеренко (Украина, Луганск), профессор Г.И. Нечаева (Омск), профессор А.В. Почивалов (Воронеж), профессор К.И. Пшеничная (Санкт-Петербург), профессор А.А. Сависько (Ростов-на Дону), профессор М.Г. Семенов (Санкт-Петербург), профессор А.Н. Семякина (Москва), профессор Е.М. Спивак (Ярославль), профессор А.В. Суворова (Барнаул), профессор Е.Л. Трисветова (Беларусь, Минск), профессор Е.В. Уварова (Москва), профессор Т.В. Фролова (Украина, Харьков), профессор О.Е. Челпаченко (Оренбург), профессор В.В. Чемоданов (Иваново), профессор М.Л. Чухловина (Санкт-Петербург), з. д. н., профессор Н.П. Шабалов (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. Clinical forms of connective tissue dysplasia in children: metodicheskie rekomendatsii. Saint Petersburg: SPbGPMA; 2006. (In Russ).]
2. 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. Diagnosis and treatment of children with congenital malformations and acquired deformities of the maxillofacial area and related connective tissue dysplasia. [dissertation] Saint Petersburg; 2013. (In Russ).]
3. Арсентьев В.Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2012. [Arsentev VG. Connective tissue dysplasia as the constitutional basis of multiple organ disorders in children [dissertation]. Saint Petersburg; 2012. (In Russ).]
4. 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. Hereditary connective tissue disease as a constitutional cause of multiple organ disorders in children. Saint Petersburg: SpetsLit; 2015. (In Russ).]

5. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. — СПб.: Издательство Н-Л, 2009. [Baranov VS. The genetic passport — the basis of individual and predictive medicine. Saint Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2009. (In Russ).]
6. Баранов В.С. Геномика на пути к предиктивной медицине // *Acta naturae*. — 2009. — № 3. — С. 77–87. [Baranov VS. Genomics towards predictive medicine. *Acta naturae*. 2009;(3):77-87. (In Russ).]
7. Бельский А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространенность и клинично-инструментальная характеристика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. [Belen'kiy AG. Hypermobility of joints and hypermobility syndrome: prevalence and clinical and instrumental performance. [dissertation] Moscow; 2004. (In Russ).]
8. Викторова И.А., Киселева Д.С., Коншу Н.В. Диагностика гипермобильности суставов в амбулаторной практике // *Российские медицинские вести*. — 2010. — № 3. — С. 76–83. [Viktorova IA, Kiseleva DS, Konshu NV. Diagnosis of joint hypermobility in ambulatory practice. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2010;(3):76-83. (In Russ).]
9. Викторова И.А., Киселева Д.С., Коншу Н.В. Синдром гипермобильности суставов: программа курации лиц молодого возраста в амбулаторной практике // *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы*. — Вып. 2. / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семьячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЭ 100, 2011. — С. 104–111. [Viktorova IA, Kiseleva DS, Konshu NV. Joint hypermobility syndrome: Program Supervision young adults in ambulatory practice. In: *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noy tkani. Dostizheniya i perspektivy*. Issue 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoy, A.N. Semyachkinoy. Moscow; Tver'; Saint Petersburg: PRE100; 2011:104-111. (In Russ).]
10. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М. Эхокардиографические критерии диагностики и классификация малых аномалий сердца у детей. Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 1997. — № 3. — С. 21–27. [Gnusaev SF, Belozеров YM. Echocardiographic criteria for the diagnosis and classification of minor heart anomalies in children. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 1997;(3):21-27. (In Russ).]
11. Гнусаев С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей // *Лечащий врач*. — 2010. — № 8. — С. 40–44. [Gnusaev SF. The syndrome of heart connective tissue dysplasia in children. *Lechashchiy vrach*. 2010;(8): 40-44. (In Russ).]
12. Мартынов А.И., Яковлев В.М., Нечаева Г.И., ред. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи: методические рекомендации. — Омск: ОмГМА, 2013. [Martynov AI, Yakovlev VM, Nechaeva GI, ed. Diagnosis and tactics of patients with connective tissue dysplasia in primary health care: metodicheskie rekomendatsii. Omsk: OmGMA; 2013. (In Russ).]
13. Земцовский Э.В., Красовская Ю.В., Парфенова Н.Н., Антонов Н.Н. Критерии диагностики и клиническая оценка асимметрии трехстворчатого аортального клапана // *Терапевтический архив*. — 2006. — Т. 78. — № 12. — С. 50–55. [Zemtsovskiy EV, Krasovskaya YV, Parfenova NN, Antonov NN. Criteria for the diagnosis and clinical evaluation of asymmetry tricuspid aortic valve. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2006;78(12):50-55. (In Russ).]
14. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. — СПб.: Ольга, 2007. [Zemtsovskiy EV. Dysplastic phenotypes. *Dysplastic heart*. Saint Petersburg: Ol'ga; 2007. (In Russ).]
15. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. — СПб.: ИВЭСЭП, 2012. [Zemtsovskiy EV, Malev EG. Small dysplastic abnormalities of the heart and phenotypes. Saint Petersburg: IVESEP; 2012. (In Russ).]
16. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). — СПб.: Невский диалект, 2000. [Kadurina TI. Hereditary pathologies of collagen (clinic, diagnostics, treatment and medical examination). Saint Petersburg: Nevskiy dialekt; 2000. (In Russ).]
17. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Современные представления о дисплазии соединительной ткани // *Казанский медицинский журнал*. — 2007. — № 5 (Прил.). — С. 2–5. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Modern ideas of connective tissue dysplasia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;(5) (Pril.):2-5. (In Russ).]
18. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2008. — Т. 10. — № 2. — С. 15–21. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2008;10(2):15-21. (In Russ).]
19. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. [Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia: a guide for doctors. Saint Petersburg: ELBI; 2009. (In Russ).]
20. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей // *Педиатрические аспекты дисплазии соединитель-*

- ной ткани. Достижения и перспективы. — Вып. 2 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. — М.; Тверь; СПб.: ПРЕ 100, 2010. — С. 32–40. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Algorithm for the diagnosis of connective tissue dysplasia in children. In: *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noy tkani. Dostizheniya i perspektivy*: issue 2. Ed by S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoi, A.N. Semyachkinoy. Moscow; Tver'; Saint Petersburg: PRE100; 2010:32-40. (In Russ).]
21. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов // *Педиатрия*. — 2013. — Т. 92. — № 4. — С. 46–51. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Pediatric aspects of diagnosing joint hypermobility syndrome. *Pediatriya*. 2013;92(4):46-51. (In Russ).]
 22. 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 GY, Zaytseva AK, Khokhlova OI, et al. Clinical and functional manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents. *Pediatriya*. 2012;91(2):135-139. (In Russ).]
 23. Кесова М.А. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2012. [Kesova MA. Pregnancy and undifferentiated connective tissue dysplasia: pathogenesis, clinical features, diagnosis. [dissertation] Moscow; 2012.]
 24. Кильдиярова Р.Р., ред. Соединительная ткань при патологии. — Ижевск: ИГМА, 2011. [Kil'diyarova RR, ed. Connective tissue in pathology. Izhevsk: IGMA; 2011. (In Russ).]
 25. Костик И.А. Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009. [Kostik IA. Neurologic manifestations of connective tissue dysplasia in children. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. (In Russ).]
 26. Маслова Е.С. Возрастные особенности клинических проявлений синдрома гипермобильности суставов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. [Maslova ES. Age features of clinical manifestations of joint hypermobility syndrome. [dissertation]. Moscow; 2002. (In Russ).]
 27. Наследственные нарушения соединительной ткани // Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (6, Приложение 5). [Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009;(8)(6, Prilozhenie 5). (In Russ).]
 28. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 4 (96, Приложение 1). [Heritable disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. *Rossiyskiy. kardiologicheskii zhurnal*. 2012;(4)(96, Prilozhenie 1). (In Russ).]
 29. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. — Омск: БЛАНКОМ, 2007. [Nechaeva GI, Viktorova IA. Connective tissue dysplasia: terminology, diagnosis, patient management tactics. Omsk: BLANKOM; 2007. (In Russ).]
 30. Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. — СПб.: ЭЛБИ, 2005. [Onishchenko EF. Patent foramen ovale and stroke in clinical practice. Saint Petersburg: ELBI; 2005. (In Russ).]
 31. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека // *Acta naturae*. — 2009. — № 3. — С. 57–63. [Puzyrev VP, Freydin MB. Genetic look at the phenomenon of human diseases combined. *Acta naturae*. 2009;(3):57-63. (In Russ).]
 32. Сичинава И.В., Шишов А.Я., Белоусова Н.А. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани // *Педиатрия*. — 2012. — Т. 91. — № 4. — С. 6–10. [Sichinava IV, Shishov AY, Belousova NA. Features manifestations of gastroduodenal pathology in children with connective tissue dysplasia. *Pediatriya*. 2012;91(4):6-10. (In Russ).]
 33. Суменко В.В. Синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург, 2000. [Sumenko VV. Undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in the population of children and adolescents. [dissertation]. Orenburg; 2000. (In Russ).]
 34. Суменко В.В., Лебедькова С.Е., Челпаченко О.Е., Каган Н.Н. Клинико-эхографические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с пограничным расширением печеночных вен // *Вестник Оренбургского государственного университета*. — 2013. — № 9(158). — С. 123–127. [Sumenko VV, Lebed'kova SE, Chelpachenko OE, Kagan NN. Clinical and sonographic features of the cardiovascular system in children with borderline extension of the hepatic veins. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013; 9(158):123-127. (In Russ).]
 35. Чемоданов В.В., Горнаков И.С., Буланкина Е.В. Дисплазия соединительной ткани у детей. — Иваново: ИвГМА, 2004. [Chemodanov VV, Gornakov IS,

- Bulankina EV. Connective tissue dysplasia in children. Ivanovo: IvGMA; 2004. (In Russ).]
36. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. — Ставрополь: СтГМА, 2005. [Yagoda AV, Gladkikh NN. Small heart abnormalities. Stavropol': StGMA; 2005. (In Russ).]
37. Яковлев В.М. Терминология, определения с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани // Врожденные дисплазии соединительной ткани: тезисы симпозиума. — Омск: ОмГМА, 1990. — С. 3–5. [Yakovlev VM. Terminology, definitions from the standpoint clinic, classification congenital connective tissue dysplasia. In: Vrozhdennyye displazii soedinitel'noy tkani: tezisy simpoziuma. Omsk: OmGMA; 1990:3-5. (In Russ).]
38. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. — Омск: ОмГМА, 1994. [Yakovlev VM, Nechaeva GI. Cardio-respiratory syndrome in connective tissue dysplasia. Omsk: OmGMA; 1994. (In Russ).]
39. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Белан Ю.Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. — Омск: Агентство курьер, 2001. [Yakovlev VM, Karpov RS, Belan YB. Rhythm and conduction disturbances in the heart connective tissue dysplasia. Omsk: Agentstvo kur'er; 2001. (In Russ).]
40. Яковлев В.М., Карпов Р.С., Шевцова Е.В. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. — Томск: Сибирский издательский дом, 2004. [Yakovlev VM, Karpov RS, Shevtsova EV. Connective tissue dysplasia of the mitral valve. Tomsk: Sibirskiy izdatel'skiy dom; 2004. (In Russ).]
41. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. — Ставрополь: БЛАНКОМ, 2007. [Yakovlev VM, Glotov AV, Yagoda AV. Immunological syndromes of hereditary connective tissue dysplasia. Stavropol': BLANKOM; 2007. (In Russ).]
42. Adib H, Davies K, Grahame E, et al. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):703-704. doi: 10.1093/rheumatology/keh557.
43. Attanasio M, Pratelli E, Porciani MC, et al. Dural ectasia and FBN1 mutation screening of 40 patients with Marfan syndrome and related disorders: role of dural ectasia for the diagnosis. *Eur J Med Genet*. 2013;56(7):356-360. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.04.006.
44. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis*. 1973;32(5):413-418. doi: 10.1136/ard.32.5.413.
45. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. 1988;29(3):581-594. doi: 10.1002/ajmg.1320290316.
46. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*. 1998;77(1):31-37. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O.
47. Bonow R, Carabello B, Chatterjee K. ACC/AHA 2006. Guideline for the Management of Patient with Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1-e 148.
48. Castori M, Camerota F, Celletti C, et al. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives. *Am J Med Genet*. 2010;152A(9):2406-2408. doi: 10.1002/ajmg.a.33585.
49. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62(4):417-426. doi: org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960424)62:4<417::AID-AJMG15>3.0.CO;2-R.
50. Everman DB, Robin NH. Hypermobility syndrome. *Pediatrics in Review*. 1998;19(4):111-117. doi: 10.1542/pir.19-4-111.
51. Eberhardt R, Zwingers T, Hofmann R. DMSO in patients with active gonarthrosis. A double-blind placebo controlled phase III study. *Fortschr Med*. 1995;113(31):446-450.
52. Faivre L, Collod-Beroud G, Child A, et al. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands. *J Med Genet*. 2008;45(6):384-390. doi: 10.1136/jmg.2007.056382.
53. Grahame R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related. *Arch Dis Child*. 1999;80(2):188-191. doi: 10.1136/ad.80.2.188.
54. Grahame R, Bird H, Child A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of binning joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol*. 2000; 27(7):1777-1779.
55. Grahame R. Time to take hypermobility seriously (in adults and children). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(5):485-487. doi: 10.1093/rheumatology/40.5.485.
56. Habermann CR, Weiss F, Schoder V, et al. MR evaluation of dural ectasia in Marfan syndrome: reassessment of the established criteria in children, adolescents, and young adults. *Radiology*. 2005;234(29):535-541. doi: 10.1148/radiol.2342031497.
57. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of

- a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1145-1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
58. Kasakov VI, Kadurina TI, Usmanova NM, Tomilin NV. Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene and Its Relationship with Connective Tissue. *Genetika.* 2003;39(8):1136-1140.
 59. Kirk JH, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1967; 26(5):425-427.
 60. Keer R, Grahame R. Hypermobility syndrome. Recognition and management for physiotherapists. Edinburgh, London: Butterworth Heinemann; 2003.
 61. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476-485. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
 62. Kono AK, Higashi M, Morisaki H, et al. Prevalence of dural ectasia in Loeys-Dietz syndrome: comparison with Marfan syndrome and normal controls. *PLoS One.* 2013;8(9): e 75264.
 63. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, et al. Atrial septal aneurism as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. *Eur Heart J.* 2001;22(3):261-268. doi: 10.1053/euhj.2001.2293.
 64. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(5):502-507. doi: 10.1093/rheumatology/kei268.
 65. McCormack M, Briggs J, Hakim A, Grahame R. Joint laxity and the benign Joint Hypermobility Syndrome in Students and professional Ballet Dancers. *J Rheumatol.* 2004;31(1): 173-178.
 66. Pacey V, Nicholson LL, Adams RD, Munns CF. Generalized Joint Hypermobility and Risk of Lower Limb Joint Injury During Sport: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Am J Sports Med.* 2010;38(7):1487-1497. doi: 10.1177/0363546510364838.
 67. Reginster J-Y. The Efficacy of Glucosamine Sulfate in Osteoarthritis: Financial and Nonfinancial Conflict of Interest. *Arthritis & Rheumatism.* 2007;56(7):2105-2110. doi: org/10.1002/art.22852.
 68. Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Manual Therapy.* 2007; 12(4):298-309. doi: 10.1016/j.math.2007.05.001.
 69. Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *J of Pediatrics.* 2011;158(1):119-123. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.021.
 70. Veldhoen S, Stark V, Mueller GC, et al. Pediatric patients with Marfan syndrome: frequency of dural ectasia and its correlation with common cardiovascular manifestations. *Rofo.* 2014;186(1):61-66.
 71. Zweers M, Hakim A, Grahame R, et al. Joint Hypermobility Syndromes. The Pathophysiologic Role of Tenascin-X Gene Defects. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(9):2742-2749. doi: 10.1002/art.20488.
 72. OMIM — электронный каталог наследственных заболеваний Национального центра биотехнологической информации (NCBI). Online <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. (дата обращения 14.08.2014). [OMIM — electronic catalog of inherited diseases of the National Center for Biotechnology Information. Online <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. (data obrashheniya 14.08.2014). (In Russ).]

◆ Информация об авторах

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

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

Сергей Федорович Гнусаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии педиатрического факультета. ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sfgch@mail.ru.

Ирина Игоревна Иванова — канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии педиатрического факультета. ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: drabador@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 Health of the Russian Federation. E-mail: v-abbakoumov@yandex.ru.

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.

Sergey F. Gnusaev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics. Tver State Medical University. E-mail: sfgch@mail.ru.

Irina I. Ivanova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics. Tver State Medical University. E-mail: drabador@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

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.

Евгения Леонидовна Трисветова — д-р мед. наук, профессор, 2-я кафедра внутренних болезней. УО «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения республики Беларусь. E-mail: inill2@bsmu.by.

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

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

◆ Information about the authors

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.

Evgenia L. Trisvetova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, 2nd Department of Internal Medicine. Belarusian State Medical University. E-mail: inill2@bsmu.by.

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

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



ВОЗМОЖНОСТИ УМЕНЬШЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

© Д.В. Ашерова-Юшкова¹, М.А. Ковалёва¹, Т.В. Чапарова², А.А. Шмелёва², Е. В. Городова², А.Ю. Лященко², Ю.С. Баданина², М.О. Протасова², А.А. Пелевина², С.Н. Кочешков²

¹ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр», Ярославль;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 09.02.2016

Принята к печати: 28.04.2016

Резюме. Проведен анализ исходов различных состояний недоношенных новорожденных с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), прошедших за последние 3 года через отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Ярославского областного перинатального центра. Выполнено сравнение летальности недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в зависимости от изменения подходов к респираторной поддержке как в родильном зале, так и на дальнейших этапах лечения, антибактериальной стратегии и инфекционному контролю в отделении. Продemonстрировано снижение летальности в 2,5 раза благодаря внедрению метода неинвазивного введения сурфактанта (LISA) в сочетании со стратегией «продленного вдоха» и «открытых легких» и сокращение показаний к традиционной искусственной вентиляции. В группе больных с использованием методики LISA получена лучшая выживаемость (16,1 и 53,0 %, $p < 0,0002$), меньшая потребность в механической вентиляции (38,7 и 86,4 %, $p < 0,0037$), достоверное уменьшение частоты тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК): ВЖК-3 – 12,9 и 45,5 % ($p < 0,013$), ВЖК-4 – 6,5 и 33,3 % ($p < 0,0028$). В исследуемой группе реже отмечалось формирование бронхолегочной дисплазии, но выше была частота ретинопатий. Продemonстрирована роль микробиологического мониторинга в отделении, ужесточения показаний к назначению антибактериальной терапии для уменьшения рисков внутрибольничного инфицирования. Внедрение строгих мер инфекционного контроля позволило сократить заболеваемость некротизирующим энтероколитом (НЭК) с 1,5 до 0,4 % и связанную с ним летальность.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; летальность.

THE POSSIBILITY OF REDUCING MORTALITY IN THE NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

© D.V. Asherova-Jushkova¹, M.A. Kovaljova¹, T.V. Chaparova², A.A. Shmeljova², E. V. Gorodova², A.Ju. Ljasthenko², Ju.S. Badanina², M.O. Protasova², A.A. Pelevina², S.N. Kocheshkov²

¹State budgetary Institution of Healthcare of Yaroslavl Region “Regional perinatal center”, Yaroslavl, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):40-46

Received: 09.02.2016

Accepted: 28.04.2016

Abstract. The analysis of outcomes of various conditions of the premature neonates with extremely low (ELBW) and the very low body weight (VLBW), who were hospitalized for the last 3 years in the neonate intensive care unit (NICU) of the Yaroslavl regional perinatal center was carried out. Comparison of a lethality of premature with ELBW and VLBW depending on change of approaches to respiratory support, both in the delivery room, and at further stages of treatment, antibacterial strategy and infectious control in the department was performed. Was shown 2,5 fold decrease of mortality due to less invasive surfactant administration (LISA) in a combination with strategy of “the prolonged inspiration” and “open lungs”, the reduction of indications to mechanical ventilation. In study group, with use of LISA technique demonstrated the best survival (16,1 vs 53,0 %, $p < 0,0002$), smaller need for mechanical ventilation (38,7 vs 86,4 % $p < 0,0037$), reliable reduction of severe intraventricular hemorrhage (IVH) frequency: IVH3 – 12,9 vs

45,5 % ($p < 0,013$), IVH4 — 6,5 vs 33,3 % ($p < 0,0028$). In the study group bronchopulmonary dysplasia rate was lower, but retinopathy of prematurity developed more often. The role of microbiological monitoring in NICU, restriction of antibiotic administration indications for reduction of intrahospital infection risks of was shown. Introduction of strict measures of infectious control allowed to reduce incidence of a necrotizing enterocolitis (NEK) from 1,5 to 0,4 % and the related mortality.

Keywords: premature neonates; mortality.

После принятия Министерством здравоохранения и социального развития РФ 27 декабря 2011 года приказа № 1687н об изменении медицинских критериев рождения, а именно об учете детей, рожденных при сроке гестации 22 недели и более, с массой тела при рождении 500 г и выше, принципиально изменился подход к новорожденным, принятый ранее в РФ¹. Контингент пациентов менее 1000 г является группой высочайшего риска летального исхода и инвалидизации. Сегодня перед специалистами, профессиональная деятельность которых связана с перинатологией, стоят новые задачи, от решения которых зависит не только, какой будет младенческая смертность в Российской Федерации, но и каким будет качество здоровья этих детей. В связи с этим анализ неонатальной летальности, заболеваемости новорожденных является актуальной задачей неонатологов, акушеров-гинекологов, которую необходимо решить для принятия правильных организационных решений.

Целью нашей работы является анализ исходов различных состояний детей с экстремально низкой

(ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), родившихся в период от 22 до 32 недель беременности, прошедших за последние 3 года через отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН) Ярославского перинатального центра, с оценкой возможностей снижения летальности в этой группе пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ основных показателей работы ОРИТН за 2012–2014 годы с последующим сопоставлением уровня летальности недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ в зависимости от изменения подходов к респираторной поддержке как в родильном зале, так и на дальнейших этапах лечения, антибактериальной стратегии и инфекционному контролю в отделении.

В таблице 1 представлены традиционные показатели работы ОРИТН, откуда видно, что при увеличении количества родов число поступивших детей в отделение уменьшилось на 84 ребенка, что может свидетельствовать об улучшении качества оказания акушерской помощи в перинатальном центре в целом. В 2014 году удалось более чем в 2,5 раза снизить летальность, и прежде всего за счет недоношенных детей. Существенным достижением следу-

Таблица 1

Основные показатели работы ОРИТН

Показатель	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Число родов в перинатальном центре	3600	3717	4186
Пролено детей всего	619	591	507
Переведено в другие стационары	29	43	28
Повторная госпитализация в ОРИТН	нет данных	27	17
Умерло	60	54	18
Из них недоношенных	55 (85 %)	49 (90,7 %)	14 (77,8 %)
Летальность (общая), %	9,7	9,1	3,6
Средний койко/день	7,8	7,9	8,2
Среднесуточное число детей	13,3	12,8	11,4

Таблица 2

Распределение недоношенных менее 1500 г по весу

Вес при рождении	Количество детей		
	2012 г.	2013 г.	2014 г.
500–999	83 (13,4%)	57 (9,6%)	55 (10,8%)
1000–1499	100 (16,2%)	126 (21,3%)	91 (17,9%)
Итого	183 (29,6%)	183 (30,9%)	146 (28,7%)

Таблица 3

Летальность недоношенных ОНМ и ЭНМТ

Вес при рождении (г)	2012 г.	2013 г.	2014 г.
500–999	40 (66,6%)	30 (55,5%)	9 (50%)
1000–1499	8 (13,3%)	16 (29,6%)	3 (16,7%)

ет считать уменьшение повторных госпитализаций и переводов в другие стационары.

Дети с ОНМТ и ЭНМТ составили от 28,7 до 31 % всех госпитализированных в ОРИТН пациентов (табл. 2).

Дети с массой менее 1000 г являются наиболее уязвимой группой. Несмотря на существенное абсолютное снижение летальности недоношенных с ЭНМТ, ее доля в общей структуре по-прежнему составляет половину всех умерших больных (табл. 3).

В структуре заболеваемости на первом месте остаются дыхательные нарушения, которые являются ведущей причиной госпитализации детей в отделение реанимации. В течение последних 1,5 года в отделении изменились подходы к респираторной поддержке. Это касается прежде всего неинвазивного введения сурфактанта, внедрения стратегии «продленного вдоха» и «открытых легких», существенного сокращения показаний к традиционной искусственной вентиляции.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) — наиболее значимая причина заболеваемости и смертности глубоко недоношенных детей. На сегодня очевидно, что введение сурфактанта улучшает исходы у недоношенных с РДС [1]. Существуют многочисленные методы введения сурфактанта, начиная с аэрозольной доставки и использования ларингеальных масок до краткосрочной интубации, известный как метод INSURE и методика малоинвазивного введения сурфактанта недоношенным, находящимся на спонтанном дыхании на фоне положительного давления в дыхательных путях [5].

В 2013 г. доктором Клебермасс-Шрехов и др. были опубликованы результаты внедрения протокола постнатального ведения новорожденных, названного LISA (Less Invasive Surfactant Administration — малоинвазивное введение сурфактанта) и включающего раннее высокопоточное

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure — метод постоянного положительного давления в дыхательных путях) и терапию сурфактантом через тонкий катетер, введенный в трахею, для всех новорожденных, родившихся на сроке 27–28 недель гестационного возраста [3]. Методика оказалась безопасной и позволила снизить летальность и заболеваемость.

К способности спонтанного дыхания у глубоко недоношенных детей многие врачи относятся скептически и придерживаются агрессивных и инвазивных респираторных стратегий. Недавние исследования и собственный опыт убедили нас в том, что нет основания не доверять этим детям. По нашим наблюдениям, 65,9% глубоко недоношенных новорожденных продемонстрировали появление спонтанного дыхания уже на первой минуте жизни.

Мы провели собственное исследование эффективности и безопасности малоинвазивного введения сурфактанта (курсорф 200 мг/кг) в комбинации с высокопоточным CPAP у глубоко недоношенных детей в условиях ОРИТН Ярославского областного перинатального центра.

Осуществлен сравнительный анализ результатов методики LISA, проведенной 31 недоношенному при сроке гестации 29 полных недель, с группой контроля из 66 пациентов, сформированной ретроспективно. В исследуемой группе мы получили лучшую выживаемость — 53,0 и 16,1% соответственно ($p < 0,0002$), меньшую потребность в механической вентиляции как в течение первой недели жизни (12,9 и 56,1%, $p < 0,0001$), так и за весь период нахождения в ОРИТН (38,7 и 86,4%, $p < 0,0037$) (рис. 1).

Кроме того, применение методики LISA позволило существенно уменьшить частоту тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК). Тяжелое повреждение головного мозга (ВЖК 3-й и 4-й степени) было обнаружено у 6 (19,4%) новорожденных в группе исследования, в то время как в группе кон-

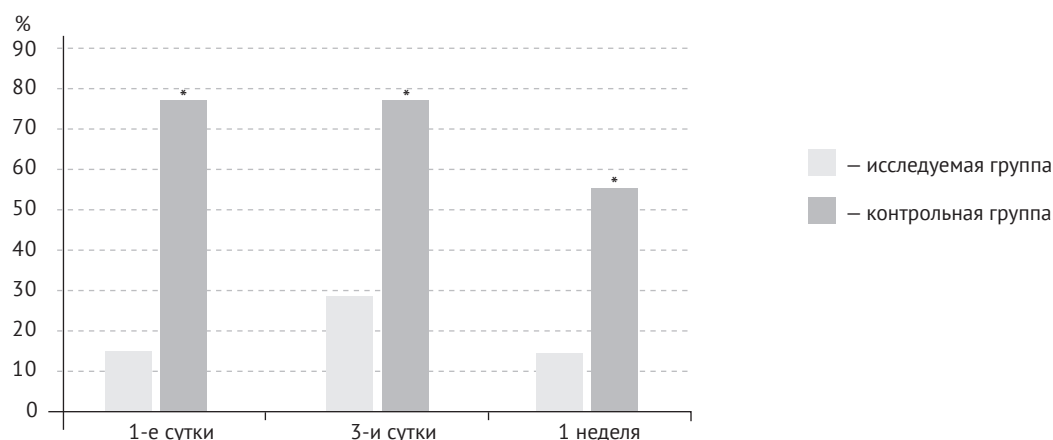


Рис. 1. Потребность больных в искусственной вентиляции легких

троля — у 52 (78,8%) детей. Всем недоношенным во второй группе проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), что свидетельствует также о преимуществах неинвазивной вентиляции.

В исследуемой группе реже было отмечено формирование бронхолегочной дисплазии, что согласуется с данными зарубежных коллег [2].

В группе детей, где была использована методика LISA, было больше ретинопатий. С другой стороны, выживаемость глубоко недоношенных детей, имеющих наибольший риск развития данного заболевания, сопряжена с неминуемым ростом числа ретинопатий.

Таким образом, применение малоинвазивных стратегий с использованием LISA позволяет избежать травмирующей ИВЛ и связанных с ней осложнений, уменьшить летальность и заболеваемость

в постнатальном периоде. Важной составляющей успеха является применение стратегии «открытых легких», суть которой заключается в постоянном положительном давлении в дыхательных путях, которое поддерживается на протяжении транспортировки «родильный зал–транспортный кювез–ОРИТН».

Говоря о респираторной терапии в целом, следует отметить отчетливое уменьшение длительности традиционной ИВЛ за счет неинвазивной вспомогательной вентиляции, а именно назального СРАР (NCPAP) и режима вентиляции DUOPAP (табл. 4).

В отделении также был внедрен протокол, расширяющий показания для высокочастотной вентиляции, как более щадящей для незрелых легких.

Внутрижелудочковые кровоизлияния на протяжении трех лет остаются основными причинами летальных исходов недоношенных детей (табл. 5).

Таблица 4

Респираторная терапия в группе детей с массой до 1000 г

Традиционная ИВЛ, всего	64 (78%)	32 (57,1%)	35 (63,6%)
Средний к/день на ИВЛ	15,8	23,2	12,0
ВЧО ИВЛ, всего	11 (13,4%)	19 (33,9%)	21 (38,2%)
NCPAP, всего	7 (8,5%)	5 (8,9%)	45 (81,8%)
NIPPV (Duopap/Biphasic)	0	0	35 (8,7%)

ВЧО ИВЛ — высокочастотная осцилляторная ИВЛ, NIPPV — назальная вентиляция с перемежающимся положительным давлением

Таблица 5

Структура летальности в группе детей с массой менее 1500 г

Причины летальности	2012 г.	2013 г.	2014 г.
ВЖК 3–4-й степени	27 (56,2%)	25 (54,3%)	8 (66,6%)
Сепсис	19 (39,6%)	11 (23,9%)	2 (16,7%)
Бронхолегочная дисплазия	0	1 (2,2%)	1 (8,3%)
Родовая травма	1 (2,1%)	1 (2,2%)	—
Врожденные пороки развития	1 (2,1%)	5 (10,8%)	1 (8,3%)
Гипоксическая кардиомиопатия	—	1 (2,2%)	—
Врожденный иммунодефицит	—	2 (4,4%)	—

Однако изменение респираторной стратегии, уменьшение числа респираторных расстройств, связанных с длительной ИВЛ, позволили существенно снизить частоту развития ВЖК (с 71 до 29 случаев) и сократить связанную с этим летальность. Щадящие методы вентиляции позволили минимизировать использование инотропных препаратов, что также могло способствовать снижению частоты тяжелого ВЖК, так как их применение нередко вызывает клинически значимые колебания артериального давления. Ограничение применения седативных препаратов сокращает длительность механической вентиляции и, соответственно, позволяет также уменьшить риски ВЖК.

Внутрибольничная инфекция всегда представляла серьезную угрозу для недоношенных с ОНМ и ЭНМТ. Эффективный инфекционный контроль требует ежедневной кропотливой работы, глубокого осознания персоналом любого уровня необходимости строгого соблюдения мер гигиены.

С этой целью в отделении внедрены внутренние протоколы проведения инвазивных манипуляций с учетом правил асептики (катетеризация периферической и центральной вен, постановка желудочного зонда) как для врачей, среднего медицинского персонала, так и для врачей-консультантов, сотрудников лаборатории.

Для профилактики распространения инфекции у каждого кювета организована индивидуальная зона с расходными материалами. В отделении проводится постоянный микробиологический мониторинг, сокращено количество заборов биоматериала с нестерильных локусов, предпочтение отдается бактериологическим посевам крови. Внедрена бактериальная экспресс-диагностика методом ПЦР-real-time.

В отделении определены более строгие показания к назначению антибактериальной терапии, основанные на мониторинговании показателей маркеров воспаления и результатах бактериологических исследований, проведена ротация антисептиков. Из обращения были исключены незащищенные цефалоспорины, сокращено использование антибактериальных препаратов резерва. Изменение антибактериальной стратегии вдвое сократило число курсов антибактериальной терапии на одного больного.

За 2014 год бактериологически было исследовано 566 биообразцов. Положительные высевы были получены в 12,5% (71) случаев. Наиболее частые бактериальные высевы из нестерильных локусов были представлены: *Staphylococcus* — 52,1% (37) и *Str. agalactia* — 12,7% (9). В 5% образцов получен высев *Klebsiella pneumonia* (5) и *Accenetobacter*

baumani (5). В отделении в течение года отсутствуют высевы *P. aeruginosa* и полирезистентной *Klebsiella pneumonia*, *St. epidermidis* и *E. coli*.

В структуре заболеваемости мы отметили уменьшение некротизирующих энтероколитов (НЭК). Характер бактериальной флоры в ОРИТН, уровень ее резистентности не может не оказывать влияния на частоту возникновения и исходы НЭК. Заболевание представляет собой интестинальный некроз и регистрируется в основном у недоношенных детей (85%) после начала энтерального питания. В основе заболевания — ишемия кишечника и морфофункциональная незрелость кишечных барьеров [4]. В то же время важнейшим фактором развития НЭК является бактериальная колонизация. Роль ее вторична, но не менее значима. Этой проблеме уделяется существенно меньше внимания, хотя она является актуальной для отечественных отделений интенсивной терапии новорожденных. В 2013 году в отделении было зарегистрировано 9 случаев (1,5% от госпитализированных в ОРИТН) хирургической стадии НЭК: шестеро детей массой менее 1000 г, трое — до 1500 г. Часть детей переведены в хирургическое отделение для оперативного лечения. Летальность составила 88,8%. Выжил один пациент массой 1030 г.

В 2014 году зарегистрировано 2 случая. Заболеваемость составила 0,4%. Оба пациента массой менее 750 г погибли в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, стратегия антибактериальной терапии в ОРИТН влияет на заболеваемость НЭК. Внедрение ограничения использования антибиотиков цефалоспоринового ряда, определение строгих показаний для назначения «рабочей группы» препаратов позволило не только сократить заболеваемость НЭК и связанную с ним летальность новорожденных, но и в целом улучшить инфекционную обстановку в ОРИТН, уменьшить риски внутрибольничного инфицирования.

Нельзя не подчеркнуть, что базовым условием успеха выхаживания недоношенных детей является лечебно-охранительный режим, который заключается в профилактике гипоксии, гипо- и гипертермии, психомоторного возбуждения, боли, причиной которых может являться яркий свет, шум, излишняя активность персонала.

Организация хирургической помощи на месте (вентрикулярное шунтирование, клепирование ОАП, хирургическое лечение НЭК) не только позволила избежать переводов в другие учреждения, провести хирургическое вмешательство в более ранние сроки, но и в целом улучшить исходы хирургического лечения.

Нам представляется чрезвычайно важным доступ в отделение родителей для регулярного контакта с новорожденными. Адекватное развитие нервной системы глубоко недоношенного ребенка, качество жизни в дальнейшем невозможно в отрыве от матери в обстановке постоянного воздействия стрессовых факторов реанимационного отделения. Эта мера, к сожалению, с большим трудом внедряется в сознание персонала, привыкшего работать по старым канонам, и требует терпеливой и скрупулезной работы.

За последнее десятилетие в мире отмечается серьезный прогресс в выхаживании недоношенных новорожденных, особенно детей с экстремально низкой массой и очень низкой массой тела. Наши достижения в этой области возможны исключительно при командном, междисциплинарном подходе к проблеме выживания и реабилитации этой группы детей при условии постоянного профессионального роста, глубокого понимания не только физиологии развития недоношенного ребенка, но и необходимости самоотдачи и любви к маленькому пациенту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ионов О.В., Рындин А.Ю., Антонов А.Г., и др. Сурфактантная терапия в комплексном лечении респираторной патологии у глубоко недоношенных детей // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — № 3. — С. 108–114. [Ionov OV, Ryndin AY, Antonov AG, et al. Surfactant therapy in complex treatment of respiratory disease in extremely premature infants. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2013;3:108-114. (In Russ).]
2. Göpel W, Kribs A, et al. (German Neonatal Network) Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr*. 2015; 104(3):241-6. doi: 10.1111/apa.12883.
3. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, et al. Less Invasive Surfactant Administration in Extremely Preterm Infants: Impact on Mortality and Morbidity. *Neonatology*. 2013;103:252fs258.
4. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006; Oct 7;368(9543):1271fs83.
5. Stevens TP, Blennow M, Meyers EH, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD00306. doi: 10.1002/14651858.cd003063.pub3.

◆ Информация об авторах

Дарья Владимировна Ашерова-Юшкова — заведующая, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей. ГБОУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр». E-mail: dasherova@yandex.ru.

Марина Александровна Ковалёва — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей. ГБОУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр». E-mail: priemnaya.optz@yandex.ru.

Татьяна Владимировна Чапарова — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tatyana.chaparova@gmail.com.

Анна Александровна Шмелёва — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: niura.schmeliova@yandex.ru.

Елена Викторовна Городова — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: e.gor.24@mail.ru.

Анатолий Юрьевич Лященко — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lyashenko70@mail.ru.

◆ Information about the authors

Dar'ya V. Asherova-Jushkova — Head of Department of Neonate Intensive Care Unit. State Budgetary Institution of Healthcare of Yaroslavl Region "Regional Perinatal Center". E-mail: dasherova@yandex.ru.

Marina A. Kovaljova — anesthesiologist-resuscitator of Department of Neonate Intensive Care Unit. State Budgetary Institution of Healthcare of Yaroslavl Region "Regional Perinatal Center". E-mail: priemnaya.optz@yandex.ru.

Tatjana V. Chaparova — Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: tatyana.chaparova@gmail.com.

Anna A. Shmeljova — Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: niura.schmeliova@yandex.ru.

Elena V. Gorodova — Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: e.gor.24@mail.ru.

Anatolii Yu. Ljasthenko — Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: lyashenko70@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Юлия Сергеевна Баданина — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yulya-badanina@mail.ru.

Марина Олеговна Протасова — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: priemnaya.optz@yandex.ru.

Анна Алексеевна Пелевина — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pelevinaaaa87@mail.ru.

Сергей Николаевич Кочешков — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sergej-kocheshkov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Yulia S. Badanina — Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: yulya-badanina@mail.ru.

Marina O. Protasova — Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: priemnaya.optz@yandex.ru.

Anna A. Pelevina — Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: pelevinaaaa87@mail.ru.

Sergei N. Kocheshkov — Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: sergej-kocheshkov@yandex.ru.

ВКЛАД ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИЕ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

© Л.А. Желенина¹, А.Н. Галустян¹, Н.Б. Платонова², М.В. Куропатенко²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 25.01.2016

Принята к печати: 03.04.2016

Резюме. В работе представлены результаты проспективного исследования, проведенного с целью оценки вклада перинатальных факторов риска в формирование фенотипических вариантов бронхиальной астмы (БА) в детском возрасте. Из 712 детей, наблюдавшихся с момента появления первых эпизодов свистящего дыхания в амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга, в изучаемую выборку вошло 238 детей с БА, сформировавшейся в последующие годы жизни. У 128 из них БА протекала в структуре atopической болезни (фенотип АБА), у 110 детей астма протекала в составе ограниченного поражения респираторного тракта (фенотип РБА). Было установлено, что в формирование БА с фенотипом АБА наиболее значимый вклад вносят наличие у матери БА, особенно астмы с дебютом в раннем возрасте, патологическое течение беременности и курение матери в период беременности, при котором возрастает частота тяжелого течения БА у потомства. Для астмы фенотипа АБА характерны более частый дебют в возрасте до 1 года, диагностика до 7 лет, наличие пищевой сенсибилизации в 70–90 % случаев и высокий уровень гипериммуноглобулинемии Е. В формирование фенотипа РБА наиболее значимый вклад вносят родоразрешение путем кесарева сечения, искусственное вскармливание и воздействие продуктов табакокурения в первые годы жизни. Для детей с астмой фенотипа РБА характерно отсутствие аллергической отягощенности семейного анамнеза или наличие у матери atopического дерматита. Для астмы фенотипа РБА характерны более поздний дебют и диагностика БА, крайне низкая частота пищевой сенсибилизации (менее 15 %), высокая частота гиперчувствительности к паторецепторным факторам и низкая частота гипериммуноглобулинемии Е, превышающей норму в 2 раза.

Ключевые слова: детская бронхиальная астма; фенотипы астмы; перинатальные факторы риска; пассивное курение; кесарево сечение; возраст дебюта.

CONTRIBUTION OF PRENATAL FACTORS AND IN FORMATION OF ASTHMA PHENOTYPES IN CHILDREN (PART I)

© L.A. Zhelenina¹, A.N. Galustian¹, N.B. Platonova², M.V. Kuropatenko²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine" (FSBSI IEM), Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):47-56

Received: 25.01.2016

Accepted: 03.04.2016

Abstract. Results of the prospective study conducted to assess the perinatal risk factors contribution in the asthma phenotypes formation in childhood are presented. Of 712 children, which have been observed from the first wheezing onset in St Petersburg's state ambulances, 238 children with bronchial asthma developed in later years of life were included in random sample. Bronchial asthma proceeded in the structure of atopical disease in 128 children (phenotype ABA), and as the part of the limited allergic lesion of respiratory tract — in 110 children (phenotype RBA). It was found that bronchial asthma in mother, especially mother's asthma with the early age onset, pregnancy pathology and maternal Smoking during pregnancy are the most significant risk factors which contribute in formation of ABA asthma phenotype. Maternal Smoking during pregnancy increased the frequency of severe asthma with ABA phenotype in the offspring during next years of their life. Clinically, the ABA phenotype is characterized by more frequent debut at the age of 1 year and usually diagnosed before 7 years of age, the presence of food sensitization in 70–90 % of cases, and a high level of hyperimmunoglobulinemia E. Such triggers as the Cesarean delivery, absence of the breastfeeding and exposure to tobacco products in the first years of life are the most significant risk factors in formation of the RBA asthma phenotype. The absence of allergic diseases in both parents or allergic llergolog in mothers, later age debut and diagnosis of asthma, extremely low frequency of food sensibilization (less than

15 %), high frequency of hyperresponsivity, and low frequency of hyperimmunoglobulinemia E, exceeds the norm in 2 times are the typical features of RBA asthma phenotype.

Keywords: pediatric asthma; phenotypes; perinatal risk factors; passive smoking; Caesarean section; age of debut.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодня общепризнана гетерогенность бронхиальной астмы (БА), описаны ее различные фенотипы среди взрослых больных и в детских возрастных группах, проводится большое число когортных и проспективных исследований, направленных на изучение особенностей различных фенотипов БА. Выделение фенотипов основывается на объединении в одну когорту пациентов с определенными возрастными, патогенетическими и клиническими особенностями БА [6, 15, 16]. Фенотипы детской астмы чаще всего выделяют в зависимости от наличия атопии, возраста появления первого эпизода свистящего дыхания или в зависимости от возрастной периодизации [4, 5]. В экспертных международных рекомендациях по диагностике, лечению и контролю БА у детей выделяют три возрастных периода: 0–5 лет, 6–11 и старше 12 лет, в каждом из которых БА имеет свои этиологические и клиничко-патогенетические особенности. В последней редакции GINA-2014 детский возраст 5 лет и младше вынесен в самостоятельную группу, в отношении которой отдельно рассмотрены стратегии диагностики, лечения, контроля и профилактики, так как это тот возраст, когда начинают клинически проявляться результаты генно-средового взаимодействия, реализованного в период внутриутробного развития и в первые месяцы жизни [4].

Воздействие средовых факторов в перинатальный период оказывает наиболее значимое влияние на сценарий последующего развития БА. К важным с точки зрения первичной профилактики развития БА перинатальным факторам относятся здоровье женщины в период беременности, способ родоразрешения, характер вскармливания, контакт с поллютантами, в частности с табачным дымом, и ряд других факторов [2, 3, 9, 10, 12]. Однако нет полной ясности в вопросе, какова роль перинатальных факторов риска в формировании того или иного фенотипа БА. Ведь уже в детском возрасте астма гетерогенна и в зависимости от фенотипа имеет различную клиническую симптоматику и последующую возрастную динамику.

ЦЕЛЬ

В связи с обозначенной проблематикой было проведено проспективное исследование с целью оценки вклада перинатальных факторов риска в формирование фенотипических вариантов бронхиальной астмы в детском возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из 712 детей, наблюдавшихся с момента появления первых эпизодов свистящего дыхания в амбулаторно-поликлинической сети Санкт-Петербурга и в консультативно-диагностических подразделениях ДГБ им. Св. Ольги, ДГБ № 1 и клинике СПбГПМУ, в изучаемую выборку вошло 238 детей (156 мальчиков и 82 девочки) с бронхиальной астмой, сформировавшейся в последующие годы жизни. В анализируемую группу не включались дети с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, а также дети, перенесшие асфиксию в родах или имевшие синдром дыхательных расстройств и/или бронхолегочную дисплазию.

Диагностика БА, определение степени тяжести заболевания, объем терапии и тактика ведения больных БА осуществлялись согласно национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы¹ и международному руководству GINA [4, 5]. У ряда наблюдаемых пациентов с БА имелись также атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР) и более редко встречающиеся аллергические заболевания. Диагностика и ведение пациентов с наличием атопического дерматита осуществлялись согласно отечественным согласительным документам и клиническим рекомендациям^{2, 3}. Диагностика и лечение АР проводились на основании критериев и рекомендаций, изложенных в отечественных⁴ и международных⁵ согласительных документах по лечению аллергического ринита [1, 8]. Все указанные документы применялись в редакции, действующей на момент обследования конкретного пациента. На этапе сбора катamnестических данных

¹ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. — М.: Российское респираторное общество, 2013.

² Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. — М., 2013.

³ Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом / Минздрав РФ. Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — М., 2015.

⁴ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. — М., 2013.

⁵ ARIA — Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.

особое внимание уделялось уточнению спектра перинатальных факторов.

Из 238 больных изучаемой выборки у 128 детей бронхиальная астма сочеталась с атопическим дерматитом и нередко с аллергическим ринитом, предшествовавшими или сопровождавшими развитие астмы. Эти пациенты с бронхиальной астмой в структуре атопической болезни составили первую группу, обозначенную нами АБА. Во вторую группу, обозначаемую в дальнейшем РБА, вошли 110 детей, у которых отмечалась БА без явной сопутствующей аллергопатологии (АД, РА, отеки Квинке, крапивница) либо имелось поражение только респираторного тракта — аллергический ринит и бронхиальная астма.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Анализируемые качественные данные были представлены в виде выборочных долей, выраженных в процентах, в группах с численностью n_1 и n_2 ; $p_1 \pm Sp_1$ и $p_2 \pm Sp_2$, где p_1 и p_2 — доля признака в группах $n_{1,2}$, а Sp — стандартная ошибка доли p . Для проверки однородности сравниваемых групп на начальном этапе исследования применяли критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность с учетом ограничений Кокрейна. Нулевая гипотеза об отсутствии различий долей p_1 и p_2 принималась, если эмпирическое значение критерия χ^2 было менее критического значения χ^2 для уровня значимости $\alpha = 0,05$. Для оценки различий долей применяли выборочный критерий Z (аналог критерия Стьюдента t для количественных данных). Нулевая гипотеза об отсутствии различий долей p_1 и p_2 принималась, если полученное выборочное значение Z было менее критического $Z_{\alpha} = 1,96$ для уровня значимости $\alpha = 0,05$ и $Z_{\alpha/2} = 2,241$ для уровня значимости $\alpha/2 = 0,025$. В случае малой численности сравниваемых групп рассчитывался двусторонний вариант точного критерия Фишера F . Силу взаимосвязи признаков оценивали с помощью нормированного для симметричной четырехпольной таблицы 2×2 коэффициента сопряженности Пирсона C' , рассчитанного по формуле Sakoda. Для оценки значимости факторов риска для формирования одного из двух фенотипов БА рассчитывали относительный риск RR (Relative Risk) и 95 % доверительный интервал CI (Confidence Interval) для RR. С клинической точки зрения вклад фактора риска в формирование одного из двух фенотипов БА признавался значимым, если значение RR было больше единицы. В дальнейшем тексте при представлении частот и долей в процентах во всех случаях сначала указываются результаты для группы АБА (128 чел.), а затем результаты для группы РБА (110 чел.) независимо от

очередности упоминания групп в тексте. Для проведения статистического анализа использовали статистические пакеты IBM SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Семейный аллергоанамнез. В структуре семейного анамнеза по сравнению с другими родственниками наличие аллергических заболеваний у матери является наиболее значимым фактором риска развития аналогичной патологии у потомства. При этом заболеваемость матери бронхиальной астмой существенно повышает риск развития бронхиальной астмы у ребенка, а степень риска зависит от фенотипа материнской БА [2, 11, 23].

Анализ аллергической наследственности по материнской линии показал, что у матерей детей группы АБА (102 чел.) чаще, чем у матерей детей группы РБА (72 чел.), выявлялась аллергическая патология ($79,7 \pm 3,6\%$ и $65,4 \pm 4,5\%$; $Z = 2,322$; $p = 0,020$), в структуре которой чаще встречалась БА ($42,2 \pm 3,0\%$ и $15,5 \pm 2,5\%$; $Z = 4,352$; $p < 0,001$), причем чаще наблюдалась материнская астма со стартом в раннем возрасте ($55,6 \pm 6,8\%$ и $17,7 \pm 9,2\%$; $Z = 2,454$, $p = 0,014$).

Если у матерей детей группы АБА преобладала респираторная аллергопатология (АР, БА) ($52,0 \pm 4,9\%$ и $30,6 \pm 5,4\%$; $Z = 2,653$; $p = 0,008$), то матери детей группы РБА чаще страдали атопическим дерматитом ($47,1 \pm 3,2\%$ и $63,9 \pm 4,3\%$; $Z = 2,039$; $p = 0,041$). Кроме того, в группе РБА в 2 раза чаще встречалось отсутствие аллергической патологии у обоих родителей ($9,4 \pm 1,8\%$ и $20,0 \pm 2,8\%$; $Z = 2,150$; $p = 0,032$). Отягощенный аллергологический анамнез по отцовской линии встречался в группах со сходной частотой ($41,4 \pm 3,0\%$ и $36,3 \pm 3,4\%$).

Перинатальные факторы. В период беременности здоровье женщины оказывает значимое влияние на формирование здоровья ребенка. Рядом авторов показано, что такие факторы, как неблагоприятное течение беременности, курение беременной женщины и способ родоразрешения, связаны с увеличением риска формирования бронхиальной астмы у потомства в последующие годы жизни [9, 12, 13, 18, 20, 21].

При сравнении фенотипических групп было установлено, что токсикоз первой половины и/или гестоз второй половины беременности у матерей детей группы АБА встречались чаще, чем в группе РБА ($46,9 \pm 3,0\%$ и $28,2 \pm 3,1\%$; $Z = 2,825$; $p = 0,005$). Частота курения матери в период беременности в группе АБА была выше, чем в группе РБА ($35,2 \pm 2,9\%$ и $21,8 \pm 2,9\%$; $Z = 2,118$; $p = 0,034$). Родоразрешение путем кесарева сечения в группе РБА встреча-

лось в 2 раза чаще, чем в группе АБА ($12,5 \pm 2,0\%$ и $25,5 \pm 3,0\%$; $Z = 2,399$; $p = 0,016$). Частота недоношенности была сходной в сравниваемых группах и составляла около 10% ($8,6 \pm 1,7\%$ и $10,0 \pm 2,1\%$). Обвитие пуповиной согласно данным анамнеза, собранного у матерей, встречалось в группах со сходной частотой: у 20 ($15,6 \pm 2,2\%$) и 26 ($23,6 \pm 3,0\%$) человек соответствующих групп.

Тяжесть течения БА. В процессе наблюдения в динамике у 100 человек (42%) была диагностирована БА легкой степени тяжести (ЛБА), у 74 человек (32%) — БА средней степени тяжести (СБА) и у 64 человек (26%) — БА тяжелого течения (ТБА). Частота ЛБА, СБА и ТБА в изучаемой выборке отличалась от таковой в популяции, так как в задачи исследования входил анализ факторов риска в зависимости от фенотипа астмы в группах, сравнимых по численности и исходным параметрам. Сходное соотношение в группах АБА и РБА легкой ($39,1 \pm 4,3\%$ (50) и $45,4 \pm 4,7\%$ (50); $\chi^2 = 0,992$; $p > 0,05$), средней ($31,2 \pm 4,1\%$ (40) и $30,9 \pm 4,4\%$ (34); $\chi^2 = 0,007$; $p > 0,05$) и тяжелой ($29,7 \pm 4,0\%$ (38) и $23,6 \pm 4,1\%$ (26); $\chi^2 = 1,102$; $p > 0,05$) степени тяжести течения БА исключает влияние данного параметра заболевания на различия в частоте анализируемых факторов риска.

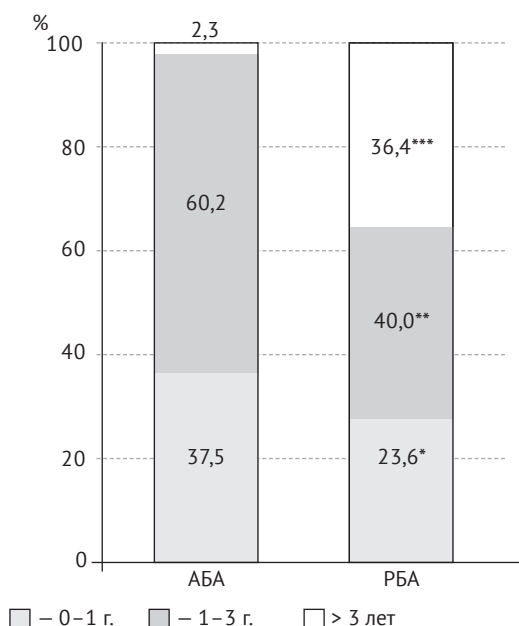
Пол, возраст и фенотип БА. Средний возраст детей анализируемой выборки составил $10,4 \pm 3,9$ года, возраст в группе АБА — $9,5 \pm 4,3$ года и в группе РБА — $11,5 \pm 3,1$ года. Отсутствие ста-

тистически значимых возрастных отличий сравниваемых групп исключает смешивающее влияние возраста при оценке вклада факторов риска БА. В целом в анализируемой выборке преобладали мальчики: М — $65,5 \pm 3,1\%$, Д — $34,5 \pm 3,1\%$. Соотношение мальчиков и девочек в фенотипических группах не отличалось от такового в выборке: АБА: М — $59,4 \pm 4,3\%$, Д — $40,6 \pm 4,3\%$; РБА: М — $72,7 \pm 4,2\%$, Д — $27,3 \pm 4,2\%$. Однако при сравнении групп оказалось, что в группе РБА мальчиков было статистически значимо больше, чем в группе АБА ($59,4 \pm 4,3\%$ и $72,7 \pm 4,2\%$; $Z = 2,024$; $p = 0,043$), а девочек соответственно меньше.

Возраст дебюта БА. В популяционных исследованиях показано, что у трети детей первые проявления синдрома бронхиальной обструкции (СБО) выявляются в первый год жизни или в раннем возрасте, но только у части из них в последующем формируется гиперреактивность трахеобронхиального дерева и в дальнейшем — бронхиальная астма [2, 4, 22]. В проведенном исследовании были получены аналогичные данные: из 712 детей, наблюдавшихся по поводу повторных эпизодов свистящего дыхания в первые годы жизни, в последующие годы БА сформировалась у 238 человек ($33,4 \pm 1,8\%$). При этом имелись значимые фенотипические различия. Так, при фенотипе астмы, протекающей в структуре «атопической болезни», практически у всех детей первый эпизод СБО отмечался в возрасте до 3 лет ($97,7 \pm 1,3\%$ и $63,6 \pm 4,6\%$), тогда как при фенотипе астмы, протекающей в структуре респираторной аллергической патологии, около трети пациентов заболевали в возрасте старше 3 лет ($2,3 \pm 1,3\%$ и $36,4 \pm 4,6\%$) (рис. 1).

Возраст диагностики БА. Несмотря на ранний возраст дебюта, диагностика бронхиальной астмы, как правило, происходит в более позднем возрасте, так как начальные проявления заболевания нередко расцениваются как синдром бронхиальной обструкции, возникающий на фоне респираторной вирусной инфекции [2, 8]. Кроме того, до 5 лет проведение функционального исследования органов дыхания технически проблематично. Все это приводит к тому, что, несмотря на дебют заболевания в раннем возрасте, в том числе у трети детей еще на первом году жизни, окончательная верификация диагноза БА происходит с задержкой на 1–3 года, а порой и больше.

В нашем исследовании наблюдалась аналогичная тенденция. Так, в группе АБА к трем годам астма была диагностирована у $39 \pm 2,9\%$ детей, и к 7 годам диагноз был установлен практически у всех детей этой группы ($93 \pm 2,3\%$). В группе РБА



* — $Z = 2,163$; $p = 0,031$; ** — $Z = 2,971$, $p = 0,003$; *** — $Z = 6,632$, $p < 0,001$

Рис. 1. Возраст дебюта бронхиальной астмы в группах АБА и РБА

к трем годам астма была диагностирована всего у $27 \pm 3,1\%$ детей, а после 7 лет диагноз БА устанавливался статистически значимо чаще, чем в группе АБА ($7,0 \pm 2,3\%$ и $17,3 \pm 3,6\%$; $Z = 2,243$; $p = 0,025$) (рис. 2).

Возраст дебюта и тяжесть БА. Дебют бронхиальной астмы легкой степени тяжести в группе АБА по сравнению с группой РБА в 2 раза чаще выявлялся на первом году жизни ($24,0 \pm 6,0\%$ и $12,0 \pm 4,6\%$; $RR = 2,0$; 95% CI $0,82 \div 4,9$) и в 1,8 раза чаще в возрасте от года до 3 лет ($70,0 \pm 4,6\%$ и $40,0 \pm 4,9\%$; $Z = 2,814$; $p = 0,005$), а в возрасте 3–7 лет — в 8 раз реже ($6,0 \pm 2,4\%$ и $48,0 \pm 5,0\%$; $Z = 4,505$; $p < 0,001$; $RR = 8,0$; 95% CI $6,07 \div 10,54$). Дебют БА средней степени тяжести в период до года встречался в группе АБА чаще, чем в группе РБА ($42,5 \pm 5,3\%$ и $17,6 \pm 4,8\%$; $Z = 2,050$; $p = 0,04$). В возрасте после 3 лет дебют среднетяжелой БА отмечался только в группе РБА ($0,0\%$ и $47,1 \pm 8,6\%$; $Z = 4,617$; $p < 0,001$). Половина случаев дебюта тяжелой БА пришлось на первый год жизни ($50,0 \pm 8,1\%$ и $53,8 \pm 9,8\%$), вторая половина — на возраст от 1 года до 3 лет ($50,0 \pm 8,1\%$ и $46,2 \pm 9,8\%$) независимо от фенотипа астмы.

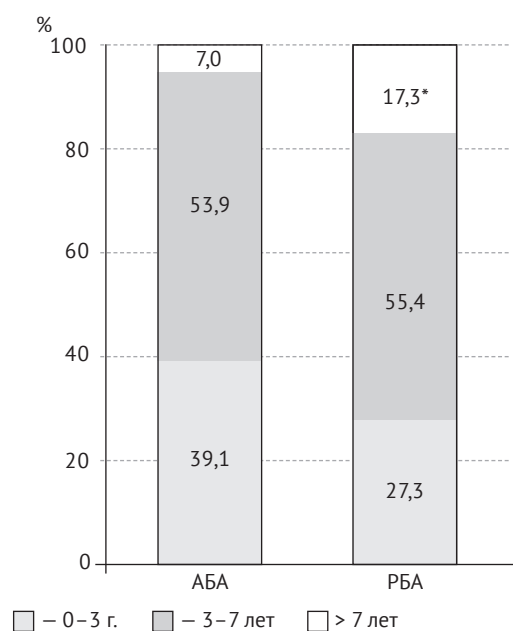
Возраст диагностики и тяжесть БА. Между группами отмечались различия по возрасту установки диагноза БА разной степени тяжести. Так, диагноз астмы легкой степени тяжести в группе АБА практически во всех случаях устанавливался до 7 лет ($96,0 \pm 2,8\%$ и $76,4 \pm 6,0\%$; $Z = 2,594$; $p = 0,009$), а в группе РБА четверть случаев диагностики ЛБА приходилась на возраст после 7 лет. Диагноз СБА в возрасте 0–3 года у детей группы АБА устанавливался в 2 раза чаще, чем в группе РБА ($40,0 \pm 7,7\%$ и $20,6 \pm 6,9\%$; $RR = 1,94$; 95% CI $0,91 \div 4,16$), а в возрасте 3–7 лет в группе РБА — в 1,4 раза чаще, чем в группе АБА ($47,5 \pm 5,4\%$ и $67,6 \pm 5,9\%$; $RR = 1,42$; 95% CI $0,81 \div 2,51$). Диагноз ТБА в 40% случаев устанавливался в возрасте до 3 лет ($39,5 \pm 5,1\%$ и $38,5 \pm 7,4\%$) и в половине случаев — с 3 до 7 лет ($55,3 \pm 5,1\%$ и $50,0 \pm 7,6\%$) независимо от фенотипа астмы.

Характер вскармливания. Значимым перинатальным фактором, профилактическая роль которого многократно продемонстрирована, является продолжительное естественное вскармливание [12, 14]. Искусственное вскармливание признано фактором риска, приводящим к увеличению частоты пищевой сенсибилизации и манифестации атопии [17]. В изучаемой выборке дети группы РБА (70 чел.) чаще, чем дети группы АБА (49 чел.), находились на искусственном вскармливании ($38,3 \pm 4,3\%$ и $63,6 \pm 4,6\%$; $Z = 3,770$; $p < 0,001$), при этом в группу «искусственников» входили как дети, не

получавшие грудного вскармливания, так и дети, получавшие его менее 3 месяцев. Среди пациентов с легкой степенью тяжести БА искусственное вскармливание в группе РБА встречалось статистически значимо чаще, чем в группе АБА ($42,0 \pm 7,0\%$ и $76,0 \pm 6,0\%$; $Z = 3,253$; $p = 0,001$), а среди пациентов со среднетяжелым ($37,5 \pm 5,2\%$ и $58,8 \pm 6,2\%$; $RR = 1,569$; 95% CI $0,962 \div 2,558$) и тяжелым течением БА ($34,2 \pm 4,9\%$ и $53,8 \pm 7,5\%$; $RR = 1,574$; 95% CI $0,980 \div 2,529$) искусственное вскармливание в группе РБА встречалось в полтора раза чаще, чем в группе АБА.

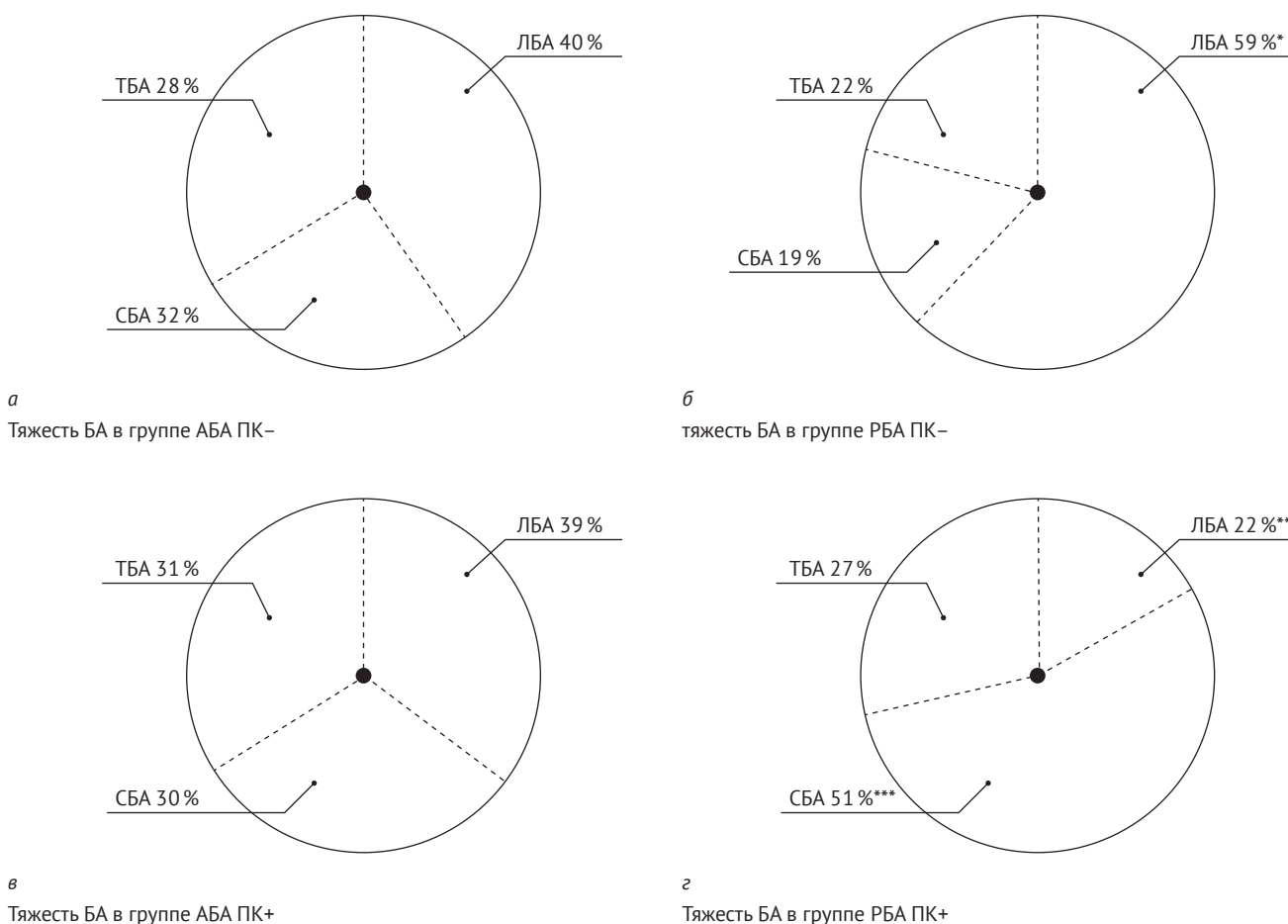
Пассивное курение. Еще одним значимым фактором риска формирования БА в раннем возрасте является воздействие табачного дыма [8, 9, 13, 16]. У детей изучаемой выборки, матери которых курили во время беременности, тяжелое течение астмы в группе АБА встречалось чаще, чем в группе РБА ($37,8 \pm 4,3\%$ и $12,5 \pm 5,5\%$; $Z = 4,193$; $p < 0,001$).

Частота проживания ребенка в первые годы жизни в семьях, где имеются курящие родственники, была сходной в группах АБА и РБА и составляла $42,2 \pm 4,4\%$ (54 чел.) и $37,3 \pm 4,6\%$ (41 чел.). Однако, если в группе АБА распределение детей по степеням тяжести не зависело от пассивного курения и было сходным среди не экспонированных (ЛБА — $39,2 \pm 5,7\%$; СБА — $32,4 \pm 5,4\%$; ТБА — $28,4 \pm 5,2\%$) и экспонированных к табачному дыму (ЛБА — $38,9 \pm 6,6\%$; СБА — $29,6 \pm 6,2\%$; ТБА —



* — $Z = 2,243$; $p = 0,025$

Рис. 2. Возраст диагностики бронхиальной астмы в группах АБА и РБА



ПК– — отсутствие воздействия табачного дыма; ПК+ — пассивное курение; * при сравнении а и б по частоте ЛБА $Z = 2,089$, $p = 0,03$; при сравнении в и г по частоте ЛБА; ** $Z = 3,618$, $p < 0,001$ и по частоте СБА; *** $Z = 3,340$, $p < 0,001$

Рис. 3. Частота бронхиальной астмы разной степени тяжести в группах АБА и РБА в зависимости от воздействия табачного дыма в раннем возрасте

31,5 ± 6,3 %) детей (рис. 3, а и 3, в), то в группе РБА среди детей, не подвергавшихся воздействию табачного дыма, преобладали пациенты с легкой степенью тяжести БА (рис. 3, б). При этом частота ЛБА среди неэкспонированных пациентов группы РБА была выше, чем у неэкспонированных группы АБА (39,2 ± 5,7% и 59,4 ± 5,9%; $Z = 2,251$; $p = 0,025$) (рис. 3, а и 3, б) и выше, чем у экспонированных группы РБА (22,0 ± 6,5%; $Z = 3,618$; $p < 0,001$) (рис. 3, б и 3, г). Частота СБА среди экспонированных к табачному дыму детей группы РБА (51,2 ± 7,8%) была выше, чем среди неэкспонированных детей той же группы (18,8 ± 4,7%; $Z = 3,340$; $p < 0,001$) (рис. 3, б и 3, г) и выше, чем у экспонированных детей группы АБА (29,6 ± 6,2% и 51,2 ± 7,8%; $\chi^2 = 4,568$; $p < 0,05$).

Спектр сенсibilизации. В вариативности спектра сенсibilизации между группами АБА и РБА значимых различий не было: около 70% всех детей

имели поливалентную сенсibilизацию, 20% были сенсibilизированы к двум аллергенам и 10% имели моносенсibilизацию или паторецепторную гиперчувствительность. Независимо от фенотипа бронхиальной астмы при легкой степени тяжести сенсibilизация к трем и более аллергенам встречалась в 50% случаев, при среднетяжелом течении БА — в 80% и при тяжелом течении БА поливалентная сенсibilизация имела у 90% больных. Следует отметить, что пищевая сенсibilизация в группе АБА при ЛБА встречалась в 30 раз (64,0 ± 4,8% и 2,0 ± 1,4%; $Z = 6,380$; $p < 0,001$) и при СБА в 5 раз чаще (70,0 ± 4,9% и 14,7 ± 4,5%; $Z = 4,534$; $p < 0,001$), чем в группе РБА. При тяжелом течении БА различий по частоте пищевой сенсibilизации между группами не было. Кроме того, у детей из группы РБА при легкой степени тяжести БА на 20% чаще, чем в группе АБА, отмечалась гиперчувствитель-

ность к паторецепторным факторам ($50,0 \pm 7,1\%$ и $72,0 \pm 6,3\%$; $Z = 2,050$; $p = 0,040$). При СБА и ТБА различий в частоте паторецепторной гиперчувствительности не было.

В обеих группах примерно у половины детей наблюдалась гипериммуноглобулинемия Е ($53,9 \pm 4,4\%$ и $48,2 \pm 4,8\%$), но у детей группы АБА чаще, чем в группе РБА, регистрировалось более чем двукратное превышение верхней границы возрастной нормы IgE ($46,1 \pm 4,4\%$ и $27,3 \pm 4,2\%$; $Z = 2,858$; $p = 0,004$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам бронхиальная астма формируется лишь у трети детей из числа всех пациентов с проявлениями бронхиальной обструкции в первые годы жизни ($33,4 \pm 1,8\%$; 95% CI $30,0 \div 36,9\%$). В связи с этим необходимо отметить, что представленные в ряде публикаций данные о роли перинатальных факторов риска БА, основанные на анализе показателей в детских возрастных группах до 3 лет, анализируют смешанные выборки детей [18]. Поскольку дифференцировка свистящих хрипов в возрасте до 5 лет проблематична, то изучаемые выборки неизбежно включают как пациентов с БА, так и пациентов, у которых наблюдаемые в первые годы жизни эпизоды свистящего дыхания постепенно исчезают к 3–5 годам. По нашему мнению, для оценки роли перинатальных факторов риска формирования детской БА необходимо проведение проспективных исследований, включающих возрастные периоды как минимум от 0 до 7 лет.

Кроме того, нами было установлено, что более чем у трети детей с фенотипом астмы РБА дебют заболевания приходится на возраст после 3 лет ($36,4 \pm 4,6\%$; 95% CI $27,4 \div 45,4$). Причем по сравнению с астмой с фенотипом АБА риск диагностики заболевания в возрасте после 7 лет при фенотипе РБА в 2,5 раза выше ($RR = 2,46$; 95% CI $2,23 \div 2,71$). По нашему мнению, учитывая более позднюю диагностику БА у детей с астмой, протекающей в составе аллергического поражения респираторного тракта, анализ факторов риска будет корректным при оценке наблюдаемых пациентов не до 7, а как минимум до 10 лет. В противном случае при изучении возрастных групп первых лет жизни будут анализироваться факторы риска преимущественно в выборках детей, страдающих бронхиальной астмой, протекающей в структуре атопической болезни, и значительная часть детей с бронхиальной астмой фенотипа РБА окажется вне поля зрения исследователей.

Полученные нами результаты при исследовании сравнимых по возрасту фенотипических групп ($9,5 \pm 4,3$ и $11,9 \pm 3,1$ года) позволяют говорить о фе-

нотипической гетерогенности бронхиальной астмы в детском возрасте. Так, при астме, протекающей в структуре атопической болезни, когда клинические проявления, как правило, начинаются с симптомов атопического дерматита с последующим развитием аллергического ринита и бронхиальной астмы, ведущим, с нашей точки зрения, звеном патогенетических нарушений является атопическая наследственность. При этом в формировании данного фенотипа преобладают эффекты «материнских факторов»: наличие у матери аллергических заболеваний ($RR = 1,22$; 95% CI $1,04 \div 1,43$), особенно бронхиальной астмы ($RR = 2,24$; 95% CI $1,42 \div 3,53$), и в еще большей степени — БА со стартом в детском возрасте ($RR = 3,15$; 95% CI $1,10 \div 9,04$), а также патологическое течение беременности ($RR = 1,66$; 95% CI $1,17 \div 2,36$) и курение матери в период внутриутробного развития плода ($RR = 1,61$; 95% CI $1,05 \div 2,46$). Аналогичные данные были получены Вахарловской и др. [3]. Сходное количество мальчиков и девочек, имеющих фенотип астмы АБА ($59,4 \pm 4,3\%$ и $40,6 \pm 4,3\%$), подтверждает преобладающую роль факторов, эффекты которых реализуются в антенатальный период и не зависят от пола ребенка. Запуск атопических реакций при фенотипе астмы АБА происходит на этапе внутриутробного развития, а после рождения действие средовых факторов риска приводит к усугублению уже имеющихся аллергических процессов.

Более поздний возраст дебюта БА, протекающей в составе аллергического поражения респираторного тракта, позволяет предположить, что в формировании данного фенотипа астмы преобладают эффекты средовых факторов, действующих в постнатальный период. Родоразрешение путем кесарева сечения может рассматриваться как самый ранний фактор риска формирования астмы фенотипа РБА. В ряде работ показано, что риск формирования БА при кесаревом сечении возрастает на 20% [21]. В то же время другие исследователи не находят связи между родоразрешением путем кесарева сечения и атопическими заболеваниями [20]. Рядом исследователей в качестве причины возрастания риска БА предполагается отсутствие протективного эффекта заселения материнской микробиоты в процессе естественных родов [13]. Однако при исследовании генома микробиома плаценты показана его наибольшая схожесть с микробиомом ротовой полости матери, что противоречит предыдущей гипотезе [7]. При этом у детей, рожденных кесаревым сечением, наблюдается большее разнообразие микробного сообщества в верхних дыхательных путях по сравнению с родившимися естественным путем [19]. То есть на сегодня нет единого понимания механизмов, лежащих в основе

того, что при родоразрешении кесаревым сечением в последующем у детей чаще выявляются аллергические заболевания, включая астму. Поскольку, согласно полученным нами данным, роды кесаревым сечением являются значимым фактором риска формирования астмы фенотипа РБА ($RR = 2,04$; 95% CI $1,79 \div 2,31$; $C' = 0,232$ — средняя сила связи), то, вероятно, основным патогенетическим компонентом является нарушение механизмов переключения на легочное дыхание при отсутствии прохождения родовых путей.

Еще одним значимым и часто описываемым в литературе фактором риска развития астмы является пассивное курение [9, 20]. В нашем исследовании показана зависимость эффектов данного фактора от возраста экспонирования и фенотипа астмы. Если курение матери в период беременности приводит к дефектам, сопровождающимся ростом атопии у потомства, и вносит значительный вклад в формирование астмы фенотипа АБА ($RR = 1,61$; 95% CI $1,05 \div 2,46$), то воздействие продуктов табакокурения в первые годы жизни, согласно полученным нами данным, встречалось примерно у 40% пациентов исследуемой выборки независимо от фенотипа БА ($42,2 \pm 4,4\%$ и $37,3 \pm 4,6\%$). Однако данный вывод об отсутствии различий во вкладе пассивного курения в первые годы жизни в формирование фенотипов БА, на первый взгляд кажущийся верным, на самом деле ошибочен, так как не учитывает тяжести течения заболевания в фенотипических группах. Сравнение эффекта табачного дыма в зависимости от степени тяжести течения БА показало, что при фенотипе АБА частота тяжелой БА была одинаковой при экспонировании как в антенатальном, так и в постнатальном периоде ($37,8 \pm 7,2\%$ и $31,5 \pm 6,3\%$), тогда как для фенотипа РБА характерен высокий риск формирования тяжелой БА при постнатальном воздействии табачного дыма ($RR = 2,15$; 95% CI $1,69 \div 2,73$). Пассивное вдыхание табачного дыма в ранние годы жизни детьми с фенотипом РБА более чем в 2 раза повышает риск формирования СБА по сравнению с неэкспонированными детьми с астмой данного фенотипа ($RR = 2,71$; 95% CI $1,47 \div 4,98$) и почти в 2 раза по сравнению с экспонированными детьми группы АБА ($RR = 1,72$; 95% CI $1,37 \div 2,14$). Среди детей, не подвергавшихся воздействию табачного дыма, БА легкой тяжести течения при фенотипе РБА по сравнению с фенотипом АБА встречалась в 1,5 раза чаще ($RR = 1,52$; 95% CI $1,07 \div 2,14$). Таким образом, эффект продуктов табакокурения не только зависит от времени воздействия на формирующуюся иммунную систему ребенка, но и приводит к утяжелению течения БА в структуре ограниченного аллергического поражения респираторного трак-

та. В связи с этим изучение последствий пассивного курения без учета фенотипа детской астмы, представленное в большинстве публикаций, нам кажется недостаточно информативным [9, 11].

Аналогичный вывод можно сделать, анализируя публикации, посвященные оценке искусственного вскармливания как фактора риска формирования БА. При анализе данного фактора риска ряд авторов приходит к выводу о наличии протективного эффекта естественного вскармливания, в ряде работ показан триггерный эффект искусственного вскармливания, а некоторые авторы указывают на возможный триггерный эффект и естественного вскармливания [3, 13, 17]. В нашем исследовании наглядно продемонстрировано, что риск формирования фенотипа РБА среди детей, находившихся на искусственном вскармливании, выше, чем риск формирования фенотипа АБА ($RR = 1,66$; 95% CI $1,25 \div 2,21$), причем наиболее выражена данная зависимость при ЛБА ($RR = 1,81$; 95% CI $1,05 \div 3,13$; $C' = 0,462$ — сила связи относительно сильная). Тогда как при среднетяжелом и тяжелом течении астмы у детей с фенотипом РБА, по сравнению с группой АБА, относительный риск влияния искусственного вскармливания был ниже ($RR = 1,58$; 95% CI $1,13 \div 2,20$; $C' = 0,287$ — сила связи средняя).

При астме фенотипа АБА у детей не только более высокий уровень аллергической отягощенности семейного анамнеза по материнской линии, чем при фенотипе РБА, при котором в 20% случаев аллергическая патология отсутствует у обоих родителей ($RR = 2,13$; 95% CI $1,91 \div 2,38$), но и чаще выявляется высокий уровень гипериммунноглобулинемии Е, превышающий верхнюю границу возрастной нормы более чем в 2 раза ($RR = 1,69$; 95% CI $1,18 \div 2,42$). Для фенотипа АБА характерна более высокая частота пищевой сенсibilизации ($64,8 \pm 4,2\%$ и $16,4 \pm 3,5\%$; $Z = 7,412$; $p < 0,001$; $RR = 3,96$; 95% CI $2,55 \div 6,16$), в то время как для фенотипа РБА характерен более высокий шанс гиперчувствительности к паторецепторным факторам при ЛБА ($OR = 2,29$; 95% CI $1,12 \div 5,89$). Все эти различия, как и преобладание мальчиков при астме с фенотипом РБА по сравнению с фенотипом АБА, подтверждают наличие разных патогенетических механизмов формирования указанных фенотипов. Результаты проведенного исследования могут дополнить представления клиницистов о гетерогенности «астматического синдрома» в детском возрасте и в очередной раз подтвердили чрезвычайную актуальность профилактики формирования бронхиальной астмы в период, названный в GINA-2014 «окном неблагоприятных возможностей».

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Главные редакторы: акад. РАН Р.М. Хаитов, проф. Н.И. Ильина. — М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. [Allergology. Federal clinical recommendations. Editors: Acad RAS RM Khaitov, prof. NI Ilyin. Moscow: Farmarus Print Media; 2014. (In Russ).]
2. Беляева Л.М., Панулина Н.И., Микульчик Н.В. Атопическая болезнь у детей: возрастная эволюция, роль неинфекционных и инфекционных факторов в ее формировании. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей: сб. аннотир. докл. III Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2010. — С. 18–21 [Belyaeva LM, Panulina NI, Mikul'chik NV. Atopicheskaya bolezni' u detey: vozrastnaya evolyutsiya, rol' neinfektsionnykh i infektsionnykh faktorov v ee formirovani. Infektsionnye aspekty somaticheskoy patologii u detey. (Conference proceedigs). Moscow; 2010; 18-21 (In Russ).]
3. Вахарловская М.В., Петрова М.А., Лаврова О.В., и др. Состояние здоровья и некоторые генотипические особенности детей, родившихся у матерей с бронхиальной астмой // Медицинский академический журнал. — 2013. — Т. 13. — № 2. — С. 59–63. [Vakharlovskaya MV, Petrova MA, Lavrova OV, et al. Health and some genotypic characteristics of children born to mothers with asthma. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal*. 2013;13(2):59-63 (In Russ).]
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2015. — 148 с., ил. [Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2014 g.). Ed by A.S. Belevskiy. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2015;148. (In Russ).]
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». — 4-е изд. — М., 2012. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika". 4th ed. Moscow; 2012. (In Russ).]
6. Ненасheва Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. — 2014. — Т. 2. — № 2. — С. 11. [Nenasheva NM. Asthma phenotypes and the choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;2(2):11. (In Russ).]
7. Aagaard K, Ma J, Antony K.M, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6:237-65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
8. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. Burney PG [added]; Johnston SL [added]; Warner JO [added]. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049-62. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.
9. Banderali G, Martelli A, Landi M, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med*. 2015;13:327-34. doi: 10.1186/s12967-015-0690-y.
10. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-45. doi: 10.1542/peds.2011-2196.
11. Chih-Chiang, Rong-Fu Chen, Ho-Chang Kuo. Different Implications of Paternal and Maternal Atopy for Perinatal IgE Production and Asthma Development. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:132-42.
12. Cook-Mills Joan M. Maternal Influences over Offspring Allergic Responses. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(2):501-18. doi: 10.1007/s11882-014-0501-1.
13. Cuppari C, Manti S, Salpietro A, et al. Mode of delivery and risk for development of atopic diseases in children. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(5):344-51. doi: 10.2500/aap.2015.36.3870.
14. Dotterud CK, Storror O, Simpson MR, et al. The impact of pre- and postnatal exposures on allergy related diseases in childhood: a controlled multicentre intervention study in primary health care. *BMC Public Health*. 2013;13:123. doi: 10.1186/1471-2458-13-123.
15. Garden FL, Simpson JM, Mellis CM, et al. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. *Eur Respir J*. 2016;47(1):499-509. doi: 10.1183/13993003.00284-2015.
16. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. Childhood asthma-predictive phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):664-70. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.010.
17. Hartwig IR, Sly PD, Schmidt LA, et al. Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):160-9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.033.
18. Havstad S, Johnson CC, Kim H, et al. Atopic phenotypes identified with latent class analyses at age 2 years. *J Allergy Clin Im*. 2014;134(3):722-7.
19. Hovland V, Riiser A, Mowinckel P, et al. Early risk factors for pubertal asthma. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):164-76. doi: 10.1111/cea.12409.
20. Huang L, Chen Q, Zhao Y, et al. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma*. 2015;52(1):16-25. doi: 10.3109/02770903.2014.952435.
21. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy*

- Clin Immunol.* 2016;137(2):587-90. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.040.
22. Lasso-Pirot A, Delgado-Villalta S, Spanier AJ. Early childhood wheezers: identifying asthma in later life. *J of Asthma and Allergy.* 2015;8:63-73.
23. Paaso EMS, Jaakkola MS, Rantala AK, et al. Allergic diseases and asthma in the family predict the persistence and onset-age of asthma: a prospective cohort study. *Respiratory Research.* 2014;15:152-61. doi: 10.1186/s12931-014-0152-8.

◆ Информация об авторах

Людмила Александровна Желенина — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: jelenina@mail.ru.

Анна Николаевна Галустян — канд. мед. наук, доцент. Кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: jelenina@mail.ru.

Наталья Борисовна Платонова — аспирант отдела экологической физиологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: plato.nat@yandex.ru.

Мария Валентиновна Куропатенко — канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела экологической физиологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: mvkur@yahoo.com.

◆ Information about the authors

Liudmila A. Zhelenina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: jelenina@mail.ru.

Anna N. Galustyan — MD, PhD, Associate Professor, Department of Allergology and Clinical immunology AF and DPO. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: jelenina@mail.ru.

Natalya B. Platonova — post-graduate student of the Department of Ecological Physiology. Institute of Experimental Medicine. E-mail: plato.nat@yandex.ru.

Mariya V. Kuropatenko — MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher of the Department of Ecological Physiology. Institute of Experimental Medicine. E-mail: mvkur@yahoo.com.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОСИФИЛИСА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© М.Л. Чухловина, Д.В. Заславский, Е.А. Бичун

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 01.03.2016

Принята к печати: 12.06.2016

Резюме. Цель исследования — изучение клинических проявлений нейросифилиса у женщин репродуктивного возраста. Диагностика нейросифилиса проводилась на основании жалоб, анамнестических данных, результатов неврологического обследования, консультации дерматовенеролога, результатов серологического исследования крови и ликвора. Всем пациенткам проводилось нейропсихометрическое тестирование. Использовались следующие методики: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), «Батарея лобной дисфункции», клиническая рейтинговая шкала деменции, тест «Рисования часов», тест «Информация–память–концентрация внимания» и тест Маттиса. Обследовано девять пациенток с ранним нейросифилисом в возрасте от 18 до 40 лет и 8 пациенток с поздним нейросифилисом в возрасте от 28 до 43 лет. У больных с ранним нейросифилисом были выявлены следующие формы заболевания: сифилитический менингит определялся в шести случаях, менингovasкулярный нейросифилис — в трех случаях. У пациенток с поздним нейросифилисом сифилитический менингит был диагностирован в двух случаях, менингovasкулярный нейросифилис был выявлен в двух случаях, прогрессирующий встречался в двух случаях, спинная сухотка отмечалась в одном случае и табопаралич определялся в одном случае. Только у трех пациенток наблюдались специфические проявления сифилиса на коже и слизистых. На всех стадиях нейросифилиса у обследованных пациенток были выявлены умеренные когнитивные нарушения. Легкая деменция была диагностирована в одном случае у пациентки с ранним менингovasкулярным нейросифилисом и в одном случае у пациентки с прогрессирующим параличом. В статье рассмотрен клинический пример пациентки с ранним сифилитическим менингитом, родившей ребенка с врожденным сифилисом.

Ключевые слова: нейросифилис; клинические проявления; врожденный сифилис.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF NEUROSYPHILIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

© M.L. Chuhlovina, D.V. Zaslavsky, E.A. Bichun

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):57-62

Received: 01.03.2016

Accepted: 12.06.2016

Abstract. The research objective is investigation of clinical manifestations of neurosyphilis in women of reproductive age. The diagnoses were based on complaints, anamnestic information, neurological examinations, dermatovenerology consultations, serological blood and liquor tests. All the patients underwent psychometric tests. The following methods were used: mini-mental state examination (MMSE), "Frontal Assessment Battery", Clinical Dementia Rating scale, Clock drawing test, "Information–Memory–Consideration Concentration" test, Mattis Dementia Rating Scale. Nine patients with early neurosyphilis (between the ages of 18 to 40) and eight patients with late neurosyphilis (between the ages of 28 to 43) were surveyed. Syphilitic meningitis (six cases), meningovasculary neurosyphilis (three cases) were found in patients with early neurosyphilis. As for the patients with late neurosyphilis, two of them were diagnosed to have syphilitic meningitis, two patients had meningovasculary neurosyphilis, two had progressive paralysis, tabes dorsalis was identified in one patient, one had taboparalysis. Only three patients showed specific skin and mucic manifestations. The patients at all the stages of neurosyphilis demonstrated mild cognitive impairments. Moderate dementia was found in one patient with early meningovasculary neurosyphilis and one patient with progressive paralysis. This article considers a clinical case of a female patient with early syphilitic meningitis who had a baby with congenital syphilis.

Keywords: neurosyphilis; Clinical manifestations; congenital syphilis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в России на фоне постепенного снижения заболеваемости сифилисом отмечается увеличение количества зарегистрированных случаев нейросифилиса [5]. В связи со стертой клинической картины как ранних, так и поздних форм нейросифилиса и преобладанием в структуре позднего нейросифилиса менинговаскулярных форм диагностика нейросифилиса, особенно на ранних стадиях заболевания, становится достаточно сложной [3, 6]. У женщин репродуктивного возраста, больных нейросифилисом и не получавших соответствующей антибактериальной терапии, возникает риск рождения ребенка с врожденным сифилисом. В нашей стране в последние годы отмечается уменьшение количества случаев врожденного сифилиса [4]. Однако в современных публикациях описаны случаи врожденного сифилиса, характеризующиеся тяжелыми осложнениями, в частности внутриутробной гибелью плода [2]. У пациенток, перенесших сифилис в течение беременности, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, в 2,5 раза по сравнению со здоровыми женщинами увеличивается риск мертворождения [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании выполнялось изучение клинических проявлений нейросифилиса у пациенток репродуктивного возраста, находившихся на обследовании и лечении в Ленинградском областном центре специализированных видов медицинской помощи (ЛОЦ) и в Санкт-Петербургской городской Мариинской больнице с 2011 по 2014 год. В России, согласно документу «Охрана репродуктивного здоровья работников. Основные термины и понятия»¹, репродуктивным возрастом женщины считается возраст от 15 до 45 лет. Диагностика нейросифилиса проводилась на основании жалоб, анамнестических данных, неврологического и дерматовенерологического осмотра, данных серологического исследования крови и ликвора. Пациенткам проводилось нейропсихометрическое тестирование: использовались краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест «Батарея лобной дисфункции», тест «Рисование часов», тест «Информация – память – концентрация внимания», тест Маттиса. Для исключения влияния депрессивных эпизодов на выполнение заданий проводились тесты для выявления депрессии, ис-

пользовались шкала депрессий Центра эпидемиологических исследований и шкала депрессии Монтгомери–Асберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Нами было обследовано 16 женщин с ранним нейросифилисом и 17 женщин с поздним нейросифилисом. Среди пациенток с ранним нейросифилисом было 9 женщин репродуктивного возраста (56,25%): от 18 до 40 лет (медиана — 29). Среди пациенток с поздним нейросифилисом было 8 женщин детородного возраста (47,06%): от 28 до 43 лет (медиана — 39).

У пациенток репродуктивного возраста с ранним нейросифилисом были выявлены следующие клинические формы заболевания: в шести случаях (66,67%) определялся сифилитический менингит и в трех случаях (33,33%) был диагностирован менинговаскулярный нейросифилис. В структуре сифилитического менингита базальный менингит выявлялся в пяти случаях (83,33%), латентный менингит отмечался только в одном случае (16,67%). Из гинекологического анамнеза пациенток с сифилитическим менингитом известно, что у трех пациенток данной группы были роды за несколько лет до выявления сифилиса и у двух пациенток впервые положительные результаты серологического исследования крови на сифилис были выявлены в роддоме. Для пациенток с базальным менингитом были характерны жалобы на головную боль, головокружение, шаткость при ходьбе, ухудшение зрения. Важно отметить, что все пациентки ранее не обращались к врачам по поводу вышеуказанных жалоб. Впервые положительные результаты серологического исследования крови на сифилис были выявлены у них во время обследования и лечения в терапевтических и гинекологических стационарах или во время обследования в ЛОЦ в качестве половых партнеров пациентов с впервые диагностированным сифилисом. В неврологическом статусе у больных данной группы отмечались нарушения зрачковой иннервации в виде анизокории и/или сниженной фотореакции. Патогномоничный для нейросифилиса прямой симптом Аргайла Робертсона (отсутствие реакции зрачков на свет при сохраненной реакции на конвергенцию и аккомодацию) выявлялся только в двух случаях. Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, симптомы Брудзинского верхний, средний и нижний) у всех пациенток данной группы отсутствовали. Специфические поражения кожи и слизистых в виде папулезной сыпи в области языка, туловища, ладоней и подошв, рубцовых изменений перианальной области встре-

¹ Приказ Минздрава «Охрана репродуктивного здоровья работников. Основные термины и понятия» (утвержден Минздравом РФ 02.10.2003 № 11-8/13-09).

чались только в двух случаях. При выполнении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС у пациенток данной группы колебался от 25 до 30 (медиана — 27), что соответствует умеренным когнитивным нарушениям. Суммарный балл по тесту «Батарея лобной дисфункции» варьировал от 16 до 18 (медиана — 16), что также свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений. Суммарный балл по тесту «Рисование часов» изменялся от 8 до 10 (медиана — 9), что указывает на легкие когнитивные нарушения при выполнении задания. Суммарный балл по тесту «Информация—память—концентрация внимания» колебался от 28 до 30 (медиана — 30), что также свидетельствует о легких когнитивных нарушениях, суммарный балл по тесту Маттиса изменялся от 77 до 83 (медиана — 79), что соответствует умеренным когнитивным нарушениям.

Асимптомный менингит был диагностирован только у одной пациентки 26 лет. Особенность клинической картины у данной больной заключалась в отсутствие жалоб и неврологической симптоматики. Впервые положительные результаты серологического обследования крови на сифилис были выявлены во время прохождения медицинской комиссии на работе, ранее пациентка обследовалась на сифилис около года назад. Для дальнейшего обследования пациентка была направлена в ЛОЦ. При первичном осмотре дерматовенерологом специфические проявления сифилиса на коже и слизистых не выявлялись. В связи с тем что срок заболевания более одного месяца, для исключения специфического поражения нервной системы пациентке была выполнена люмбальная пункция с последующим выполнением общего анализа ликвора и серологического исследования ликвора на сифилис. Результат общего анализа ликвора: лимфоцитарный цитоз $5,67 \times 10^6/\text{л}$, белок 0,8 г/л. Результат серологического исследования ликвора: RW с кардиолипидным антигеном (–), RW с трепонемным антигеном 4+, МР(–), РИТ (–), РИФаБс 4+. Таким образом, на основании серологического исследования ликвора пациентке был установлен диагноз: «Ранний нейросифилис. Асимптомный менингит».

Среди пациентов с ранним менингосифилисом роды были только у одной пациентки за несколько лет до выявления сифилиса. При поступлении больные данной группы жаловались на повышенную утомляемость, головную боль, головокружение, ухудшение зрения, шаткость при ходьбе. В неврологическом статусе выявлялись симптомы нарушения зрачковой иннервации, прямой симптом Аргайла Робертсона встречался только в одном случае, также отмечались асим-

метрия лица, девиация языка, симптомы орально-го автоматизма, анизорефлексия, патологические стопные знаки, односторонняя или двусторонняя мозжечковая симптоматика. У одной пациентки менингосифилис проявлялся перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в левом каротидном бассейне. Больная при поступлении предъявляла жалобы на ограничение движений в правых конечностях. В неврологическом статусе отмечались нарушения зрачковой иннервации в виде анизокории, асимметрии лица за счет сглаженности правой носогубной складки, правосторонний гемипарез до 3,5 балла. Пациентка страдала гепатитом С, В-23, в прошлом была героиновой наркоманкой. При проведении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС у данной больной был равен 23, что соответствует деменции легкой степени выраженности, по клинической рейтинговой шкале деменции суммарный балл был равен единице, что также указывает на наличие легкой деменции. По шкале «Батарея лобной дисфункции» суммарный балл был равен 13, что свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений. По тесту «Рисование часов» суммарный балл равен пяти, что соответствует тяжелым когнитивным нарушениям, по тесту «Информация—память—концентрация внимания» суммарный балл равен 20 и по тесту Маттиса суммарный балл равен 67, что также указывает на наличие тяжелого когнитивного дефицита. Манифестные проявления сифилиса на коже и слизистых в группе пациентов с ранним менингосифилисом были выявлены только у одной больной в виде рубца в области влагляща.

У пациенток с поздним нейросифилисом выявлялись следующие клинические формы заболевания: сифилитический базальный менингит был диагностирован в двух случаях, менингосифилис определялся в двух случаях, прогрессирующий паралич — в двух случаях, спинная сухотка — в одном случае и табопаралич — в одном случае.

У одной из пациенток с поздним сифилитическим менингитом были роды за несколько лет до выявления сифилиса. Обе больные, так же как и пациентки с ранним сифилитическим менингитом, жаловались на головную боль и ухудшение зрения. В неврологическом статусе у пациенток данной группы отмечались нарушения зрачковой иннервации, прямой симптом Аргайла Робертсона встречался только в одном случае, также у одной из больных выявлялся периферический парез мимических мышц. При проведении психометриче-

ского тестирования суммарный балл по КШОПС был равен 24, что соответствует умеренным когнитивным нарушениям, и 30, что соответствует норме. Суммарный балл по тесту «Батарея лобной дисфункции» был равен 13, что свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений, и 17, что соответствует норме. Суммарный балл по тесту «Рисование часов» был равен 8, что указывает на наличие умеренных когнитивных нарушений, и 10, что соответствует норме. Суммарный балл по тесту «Информация–память–концентрация внимания» был равен 30, что указывает на наличие легких когнитивных нарушений, и 32, что соответствует норме. Суммарный балл по тесту Маттиса равен 77, что указывает на наличие умеренных когнитивных нарушений, и 83, что соответствует норме.

У одной из пациенток с поздним менинговазкулярным нейросифилисом дважды были роды за несколько лет до выявления сифилиса. Пациентки при поступлении жаловались на головную боль, головокружение, шаткость при ходьбе. В неврологическом статусе выявлялся прямой симптом Аргайла Робертсона, асимметрия лица, девиация языка, симптомы орального автоматизма, анизорефлексия, патологические стопные знаки. Одна из пациенток длительное время употребляла галоперидол. В неврологическом статусе при поступлении у данной больной отмечался тетрапарез и повышение мышечного тонуса преимущественно по экстрапирамидному типу. При выполнении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС был равен 12, что соответствует умеренной деменции, суммарный балл по тесту «Батарея лобной дисфункции» был равен двум, что свидетельствует о наличии деменции лобного типа. По клинической рейтинговой шкале деменции суммарный балл был равен двум, что соответствует умеренной деменции. Суммарный балл по тесту «Информация–память–концентрация внимания» был равен 10, что также указывает на наличие тяжелых когнитивных нарушений.

У обеих пациенток с прогрессирующим параличом беременностей не было. Больные жаловались на общую слабость, повышенную утомляемость и ухудшение зрения. Одна из пациенток за месяц до госпитализации в ЛОЦ находилась на лечении в психиатрической больнице в связи с галлюцинаторным синдромом. В неврологическом статусе у пациенток отмечались нарушения зрачковой иннервации в виде анизокории, асимметрия лица, девиация языка, симптомы орального автоматизма, анизорефлексия, патологические стопные знаки, двусторонняя мозжечковая симптоматика. При вы-

полнении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС был равен 25, что соответствует умеренным когнитивным нарушениям. Суммарный балл по тесту «Батарея лобной дисфункции» у одной пациентки был равен 10, что соответствует норме, у другой пациентки — 11, что свидетельствует о наличии деменции лобного типа, по клинической рейтинговой шкале деменции суммарный балл у данной больной был равен единице, что указывает на наличие легкой деменции. Суммарный балл по тесту «Рисование часов» у пациенток с прогрессирующим параличом был равен 10, что соответствует норме, и 9, что свидетельствует о легких когнитивных нарушениях. Суммарный балл по тесту «Информация–память–концентрация внимания» был равен 23 и 25, что соответствует умеренным когнитивным нарушениям, суммарный балл по тесту Маттиса был равен 75, что также трактуется как наличие умеренных когнитивных нарушений.

У пациентки со спинной сухоткой в анамнезе беременностей не было. При поступлении больная жаловалась на неуверенность при ходьбе, особенно в темноте и по лестнице. В неврологическом статусе у пациентки отмечалась гипотония в мышцах нижних конечностей, отсутствие коленных рефлексов, нарушение глубокой чувствительности в пальцах стоп, «штампующая» походка. При проведении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС был равен 28, что соответствует норме, суммарный балл по тесту «Батарея лобной дисфункции» был равен 17, что также соответствует норме. По тесту «Рисование часов» суммарный балл был равен семи, что указывает на наличие умеренных когнитивных нарушений, по тесту «Информация–память–концентрация внимания» и по тесту Маттиса суммарный балл был равен 28 и 78 соответственно, что также свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений.

У пациентки с табопараличом дважды были роды за несколько лет до выявления сифилиса. При поступлении пациентка жаловалась на повышенную утомляемость. В неврологическом статусе у больной отмечались прямой симптом Аргайла Робертсона, анизорефлексия, отсутствие коленных рефлексов, нарушение глубокой чувствительности в пальцах ног, патологические стопные знаки, правосторонняя мозжечковая симптоматика. При выполнении психометрического тестирования суммарный балл по КШОПС у пациентки был равен 28, что соответствует норме, по тесту «Батарея лобной дисфункции» — 17, что также соответствует норме. По тесту «Рисование часов» суммарный балл был

равен 8, что свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений. Суммарный балл по тесту «Информация – память – концентрация внимания» был равен 32, что соответствует норме, и по тесту Маттиса суммарный балл был равен 84, что также соответствует норме.

Приведем один клинический пример пациентки с нейросифилисом, у которой положительные результаты серологического исследования крови на сифилис были впервые выявлены перед родами.

Больная Г., 29 лет, поступила в ЛОЦ на 4-е сутки после родов по направлению ЦРБ, где находилась на послеродовом отделении. Около года назад пациентка проходила медицинское обследование, результат серологического исследования крови на сифилис был отрицательным. На учете в женской консультации по поводу настоящей беременности пациентка не состояла. При поступлении в ЦРБ у пациентки впервые были выявлены положительные результаты серологического исследования крови на сифилис. На сроке 32 недели у больной родился ребенок весом 2 кг с проявлениями раннего врожденного сифилиса в виде сифилитической пузырчатки. При рождении у ребенка отмечались кожные проявления на ладонях и подошвах — пузыри диаметром 0,5–1,0 см. Пузыри имели плотную крышку, были расположены на инфильтрированном основании, содержали серозную жидкость. Ребенок получил курс лечения по поводу врожденного сифилиса в роддоме. У пациентки манифестных проявлений сифилиса на коже и слизистых не было. В ЛОЦ пациентка была осмотрена неврологом, выявлено нарушение зрачковой иннервации в виде патогномичного для нейросифилиса прямого симптома Аргайла Робертсона: вялые реакции зрачков на свет при сохраненной реакции на конвергенцию и аккомодацию. Других общемозговых и очаговых неврологических симптомов не отмечалось. Для исключения нейросифилиса пациентке была выполнена люмбальная пункция с последующим проведением общего анализа ликвора и серологического исследования. Результат общего анализа ликвора: лимфоцитарный цитоз $25 \times 10^6/\text{л}$, белок 0,5 г/л. Результаты серологического исследования ликвора: RW 4+ с кардиолипиновым антигеном, с трепонемным антигеном (–), МР (–), РИТ (–) РИФаБс (–). На основании данных анамнеза, неврологического осмотра и лабораторных исследований установлен диагноз: «Ранний нейросифилис, специфический базальный менингит». Проведен курс антибактериальной терапии. Таким образом, наличие сифилиса у женщин репродуктивного возраста приводит не только к поражению у них нервной системы, но и к развитию врожденного сифилиса у детей.

ВЫВОДЫ

В связи с ростом количества случаев нейросифилиса, характеризующихся стертыми клиническими проявлениями, требуется совершенствование диагностики данного заболевания. При выявлении у женщин репродуктивного возраста острого нарушения мозгового кровообращения или энцефалопатии неясного генеза необходимо проводить дифференциальный диагноз с нейросифилисом для своевременного проведения рациональной антибактериальной терапии и профилактики врожденного сифилиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная ликвидация врожденного сифилиса: обоснование и стратегия действий / ВОЗ. Женева, 2008 [Global'naya likvidatsiya vrozhdennogo sifilisa: obosnovanie i strategiya deystviy. VOZ. Zheneva; 2008 (In Russ).]
2. Колобов А.В., Карев В.Е., Воробцова И.Н., Орёл В.И. Неиммунный отек плода при внутриутробной инфекции // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5. – № 2. – С. 109–112. [Kolobov AV, Karev VE, Vorobtsova IN, Orel VI. Neimmunnyj otek ploda pri vnutritrobnj infekcii. *Zhurnal infektologii*. 2013;5(2):109-112 (In Russ).]
3. Мавлютова Г.И., Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф. Нейросифилис // Практическая медицина: Практика. – 2014. – Т. 2. – С. 31–36. [Mavlyutova GI, Kochergina OS, Rakhmatullina EF. Neyrosifilis. *Prakticheskaya meditsina: Praktika*. 2014;2:31-36. (In Russ).]
4. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. – М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2012. [Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Vedenie bol'nykh infektsiyami, peredavaemymi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiyami: Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: DEKS-PRESC; 2012. (In Russ).]
5. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. – М., 2015. [Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh sifilisom. Moscow; 2015. (In Russ).]. Доступен по: http://cnikvi.ru/docs/clinic_rec/infektsii-peredavaemye-polovym-putem/ (дата обращения 13.12.2015).
6. Шишов А.С., Саврасова Н.М., Титова Т.А., Куприянова Л.В., Рудометов Ю.П. Обусловленные сифилисом поражения головного и спинного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – Т. 3. – С. 14–23.

[Shishov AS, Savrasova NM, Titova TA, Kupriyanova LV, Rudometov YP. Obuslovlennyye sifilisom porazheniya golovnogo i spinnoy mozga. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2014;3:14-23. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

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

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

Екатерина Антоновна Бичун — аспирант, кафедра нервных болезней. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: katyabi@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

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

Ekaterina A. Bichun — Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: katyabi@mail.ru.

ПЭТ – ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

© С.А. Лытаев¹, Д.С. Сусин²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 25.01.2016

Принята к печати: 28.05.2016

Резюме. Традиционно болезнь Паркинсона связывается с дефицитом дофаминергической системы, выражающимся в экстрапирамидных двигательных нарушениях. Кроме того, данное заболевание характеризуется большим разнообразием не двигательных нарушений. Среди них представлен спектр вегетативных, психических, когнитивных, диссомнических и сенсорных симптомов. Когнитивные нарушения, в том числе умеренное когнитивное расстройство и деменция при болезни Паркинсона, являются одними из самых распространенных не моторных нарушений. Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи ранних когнитивных нарушений и скорости метаболизма глюкозы в разных участках головного мозга у больных болезнью Паркинсона. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием синтеза фтордезоксиглюкозы проводилась пациентам, страдающим болезнью Паркинсона. Исследуемую группу составили пациенты (31 человек) в возрасте от 41 до 77 лет, которые проходили стационарное и/или амбулаторное лечение в клинике Института мозга человека. Контрольную группу (15 человек) составили пациенты аналогичной возрастной группы без когнитивных нарушений. Для оценки скорости метаболизма глюкозы применялась оригинальная методика Института мозга человека. Непосредственно перед внутривенным введением синтезировался радиофармпрепарат [¹⁸F]-дезоксиглюкоза. Психологическое тестирование состояло из клинического интервью, наблюдения, опроса, тестирования по методике краткой оценки психического статуса (MMSE) и батареи лобной дисфункции (БЛД). По результатам исследования установлено, что при начальных когнитивных нарушениях, определяемых при помощи БЛД, наблюдался паттерн изменения скорости метаболизма глюкозы, аналогичный паттерну, выявляемому у пациентов с когнитивными расстройствами при болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; позитронно-эмиссионная томография; фтордезоксиглюкоза; когнитивные расстройства.

PET – DIAGNOSTICS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

© S.A. Lytaev¹, D.S. Susin²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):63-68

Received: 25.01.2016

Accepted: 28.05.2016

Abstract. Traditionally, Parkinson's disease is associated with a deficit of dopaminergic system, manifested in the extrapyramidal motor disorders. In addition, the disease is characterized by a wide variety of not movement disorders. For example, the spectrum of autonomic, mental, cognitive and sensory symptoms is presented. Cognitive impairment, including mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease are among the most common disorders are not motor. The purpose of this study was aimed to investigate the relationship of early cognitive impairment and rate of glucose metabolism in different parts of the brain in patients with Parkinson's disease. Positron emission tomography (PET) with fluorodeoxyglucose synthesis in patients suffering from Parkinson's disease was performed. Study group consisted of patients (31 persons, age 41–77 years). Patients have passed inpatient and/or outpatient treatment at the clinic of the Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences. The control group (15 persons) consisted of patients of similar age group without cognitive impairment. To estimate the rate of glucose metabolism was used an original technique of the Institute of Human Brain. Immediately prior to the intravenous administration of radiopharmaceutical [¹⁸F]-deoxyglucose was synthesized. Psychological testing consisted of a clinical interview, observation, survey, test, as described in a brief assessment of mental status (MMSE)

and the battery frontal dysfunction (BFD). The study found that when the initial cognitive impairment observed pattern of changes in the rate of metabolism of glucose, characteristic of patients with severe cognitive impairment in Parkinson's disease. This fact leads to the assumption of a high validity of the test battery frontal dysfunction for early diagnosis of cognitive impairment in Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease; positron emission tomography; fluorodeoxyglucose; cognitive disorders.

Болезнь Паркинсона (БП) одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний. Частота встречаемости в популяции составляет 150–200 случаев на 100 000 населения, пик заболеваемости приходится на 60–65 лет [2]. Традиционно БП связывают с дефицитом дофаминергической системы, выражающимся в экстрапирамидных двигательных нарушениях. Кроме того, данное заболевание характеризуется большим разнообразием не двигательных нарушений, к которым относят вегетативные, психические, когнитивные, диссомнические и сенсорные симптомы. По мере прогрессирования некоторые из этих симптомов приобретают доминирующее положение в клинической картине заболевания и значительно ухудшают качество жизни как самого пациента, так и значительно усложняют уход за ним [7, 10].

Когнитивные нарушения, в том числе умеренное когнитивное расстройство и деменция при болезни Паркинсона, являются одними из самых распространенных не моторных нарушений при БП. Когнитивные нарушения проявляются более чем у 80% пациентов после 15 лет заболевания [11], а риск возникновения деменции у пациентов с БП в несколько раз выше, чем в общей популяции [2].

Рассматривая проблему деменции при БП, в первую очередь требуется проводить дифференциальную диагностику между БП и деменцией с тельцами Леви. Чаще всего в клинической практике опираются на показатели срока дебюта когнитивных нарушений и наличие зрительных галлюцинаций в течение первого года заболевания [2, 4]. Нередко наблюдается коморбидное существование БП и болезни Альцгеймера, а также БП и проявлений дисциркуляторной энцефалопатии. Также важно отметить, что терапия моторных нарушений при БП не является достаточной для предупреждения развития деменции при БП [13].

Когнитивные нарушения на ранних стадиях БП характеризуются преимущественно признаками легкого расстройства исполнительных функций, требующих планирования действий и переключения с одного задания на другое [12]. Для определения таких нарушений традиционно используются различные нейропсихологические тесты, направленные на оценку функций лобных долей и исполнительных функций [9].

В последнее время для проведения дифференциального диагноза все чаще прибегают к различным методам нейровизуализации, определяющим как структурную целостность, так и функциональную активность разных отделов головного мозга. К преимуществам функциональных методов нейровизуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная компьютерная томография, функциональная магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная спектроскопия, стоит отнести их раннюю чувствительность к нарушению функции визуализируемых структур до наступления атрофических изменений [3, 6, 8]. В частности, имеются сведения о паттерне изменения скорости метаболизма глюкозы по данным ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) при БП с деменцией [13].

Таким образом, на ранних стадиях деменции при БП наблюдается нарушение функции лобных долей, а при ПЭТ-исследовании пациентов при БП с деменцией наблюдается характерный паттерн изменения скорости метаболизма глюкозы. В связи с этим представляется актуальным сопоставить функциональное состояние структур головного мозга и результаты нейропсихологического тестирования у пациентов с БП и разной выраженностью когнитивных нарушений.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи ранних когнитивных нарушений и скорости метаболизма глюкозы в разных участках головного мозга у больных болезнью Паркинсона.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемую группу составили пациенты (31 человек) с верифицированной болезнью Паркинсона в возрасте от 41 до 77 лет, которые проходили стационарное и/или амбулаторное лечение в клинике Института мозга человека (ИМЧ) РАН. Критериями исключения являлись грубые морфологические изменения на МРТ и ПЭТ, а также выраженные когнитивные нарушения (MMSE < 23).

Контрольную группу составили пациенты аналогичной возрастной группы без когнитивных нарушений. Критерием исключения для этой группы пациентов также являлись выраженные морфологические изменения по данным МРТ и ПЭТ.

Для оценки скорости метаболизма глюкозы применялась стандартная методика. В радиохимической лаборатории ИМЧ РАН по этой методике [1] непосредственно перед исследованием синтезировался радиофармпрепарат (РФП) — [^{18}F]-дезоксиглюкоза, который вводили внутривенно в дозе от 3 до 5 мСi в 8 мл физиологического раствора. Во время накопления РФП пациент находился в комнате с приглушенным светом, с низким уровнем шума и минимальной двигательной активностью. Через 30–40 мин после введения выполнялось ПЭТ-сканирование продолжительностью 20 мин. Для сканирования применялся позитронно-эмиссионный томограф РС2048-15В (производства фирмы Scanditronix, Швеция) [15].

Анализ полученных ПЭТ-изображений проводился по методике, принцип которой описан выше [3]. На первом этапе с целью дальнейшего выбора стандартизованных областей интереса (ОИ), в совокупности охватывающих весь объем головного мозга, индивидуальные изображения приводились к стандартной форме — координатное пространство стереотаксического атласа Талайрака [14]. Для этого использовался пакет программ SPM и затем для ОИ, соответствующих полям Бродмана и подкорковым структурам, при помощи программы WFU PicAtlas рассчитывались средние значения накопленной активности ФДГ.

Зарегистрированный во время сканирования уровень накопленной активности в ОИ монотонно зависит от скорости метаболизма глюкозы в данной области. В этой связи для исключения ряда «технических» причин вариабельности зарегистрированной накопленной активности, в том числе активности введенного во время инъекции РФП, длительности сканирования и неточностей позиционирования пациента в поле зрения камеры (глубина поля зрения томографа РС2048-15В, равная 96 мм, не всегда была достаточна для сканирования всего мозга одновременно), использовалась процедура нормализации накопленной активности в ОИ на среднюю накопленную активность в референтной области. В качестве этой области использовалась билатеральная инсулярная кора, благодаря

своему анатомическому расположению присутствующая на ПЭТ-изображениях всех пациентов.

Для нейропсихологического тестирования [5] использовался комплекс психологических методик, состоящий из беседы, наблюдения, опроса и тестирования по методике краткой оценки психического статуса (MMSE) и батареи лобной дисфункции (БЛД).

Тест MMSE состоит из 9 заданий, впервые был предложен в 1975 г. Фольштейном [10] и на данный момент является одной из самых распространенных методик для скрининга и оценки динамики когнитивных нарушений. Общий балл по результатам теста может находиться в диапазоне от 0 до 30. Значения в диапазоне 26–30 баллов считаются нормой, 21–25 — легкие когнитивные нарушения, ниже 20 — умеренные, а от 0 до 9 — выраженные когнитивные нарушения.

Тест БЛД (Frontal Assessment Battery, FAB) применяется для оценки функции лобных долей, широко используется при дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера и лобно-височной деменции. Тест состоит из 6 заданий и оценивается по 18-балльной шкале. Если пациент в ходе тестирования набирает суммарно 16–18 баллов, считается, что лобные функции сохранены полностью [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты теста MMSE показали, что у подавляющего числа пациентов (78%) уровень когнитивных нарушений находился в рамках нормы. Легкие когнитивные нарушения наблюдались у 22% пациентов.

Результаты теста БЛД показали, что у 55% пациентов суммарное количество баллов находилось в пределах 16–18 — регистрировалась сохранность функций лобных долей. У остальных 45% пациентов из основной группы по результатам теста сумма баллов была ниже 16. Это позволило разделить исследуемую группу на две подгруппы (табл. 1).

При сравнении исследуемых подгрупп и контрольной группы наблюдалось снижение скорости метаболизма глюкозы в ассоциативной зрительной

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных групп

№ группы	Характеристика группы	Количество человек	Возраст	MMSE	БЛД
Исследуемая группа					
1	Болезнь Паркинсона 1	17 (9 Ж, 8 М)	60,2 ± 2,4	25–30	≥ 16
2	Болезнь Паркинсона 2	14 (10 Ж, 4 М)	65,5 ± 2,6	23–30	<16
Контрольная группа					
3	Пациенты без деменции	15 (6 Ж, 9 М)	59,7 ± 3,2	26–29	≥ 16

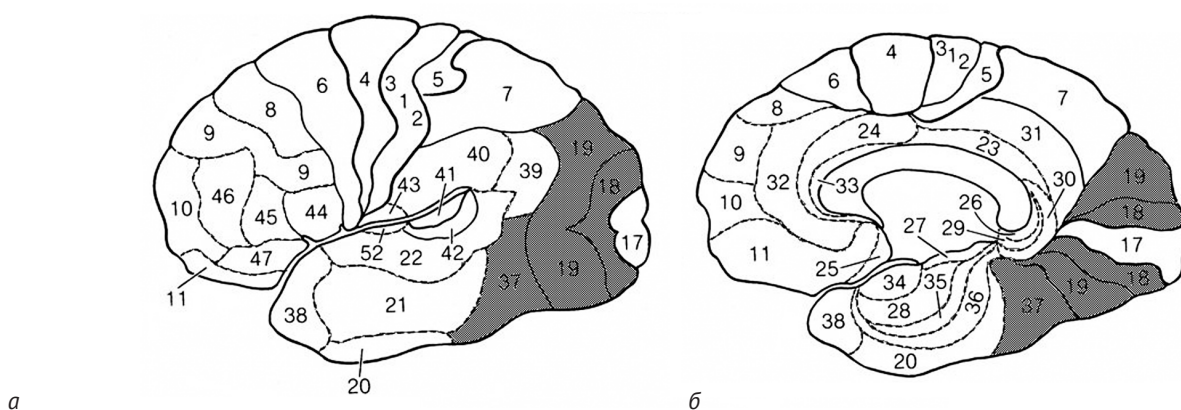


Рис. 1. Данные позитронно-эмиссионной томографии у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой. Серым цветом отмечены области билатерального снижения скорости метаболизма глюкозы; а – латеральная кора больших полушарий, б – медиальная

коре обоих больших полушарий (18-е, 19-е и 37-е поле Бродмана билатерально) (рис. 1).

Во второй подгруппе пациентов, страдающих БП (БП2), при сравнении с результатами ПЭТ первой подгруппы пациентов с БП (БП1) и контрольной группой наблюдалось достоверное снижение скорости метаболизма глюкозы в средней трети лобных долей билатерально (8-е поле Бродмана), аналогичное снижение уровня функциональной активности регистрировалось в латеральной и медиальной коре теменных долей обоих больших полушарий (7-е, 39-е, 40-е поле Бродмана) (рис. 2).

Снижение функциональной активности в ассоциативной зрительной коре у больных БП в нашем исследовании можно объяснить целым рядом причин. В первую очередь широко известным симптомом зрительных галлюцинаций, довольно часто сопровождающим течение болезни Паркинсона. Ряд авторов также связывают функциональные изменения в ассоциативной зрительной коре не только со зрительными галлюцинациями, но и с нарушениями сна [2, 7].

Также нельзя оставить в стороне паттерн снижения скорости метаболизма глюкозы в затылочных долях при деменции с тельцами Леви, часто сочетающейся с БП. Ряд авторов придерживается мнения о том, что БП и деменцию с тельцами Леви стоит рассматривать не как два отдельных заболевания, а как две нозологические формы или два синдрома одного и того же нейродегенеративного процесса [2, 4, 7]. Таким образом, снижение скорости метаболизма глюкозы в затылочных долях, наблюдаемое в нашем исследовании у пациентов с БП, подтверждает такую точку зрения.

Снижение скорости метаболизма глюкозы в средней трети лобных долей билатерально (8-е поле Бродмана) в группе пациентов с нарушением лобных функций (в группе БП2) вполне ожидаемо. Одновременное снижение функциональной активности в теменной коре в этой группе пациентов можно объяснить формированием паттерна деменции при болезни Паркинсона.

В современной научной литературе описан метаболический паттерн, характеризующий начальные

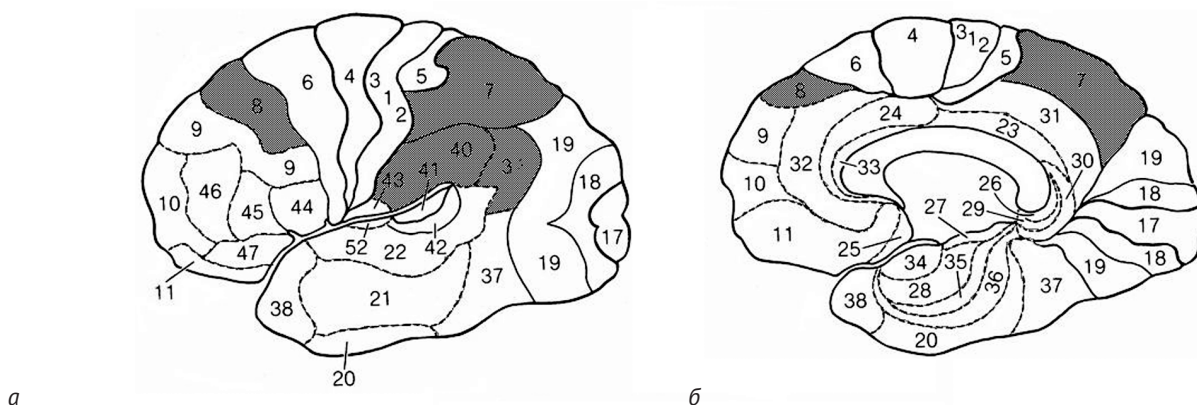


Рис. 2. Данные позитронно-эмиссионной томографии у пациентов с болезнью Паркинсона второй группы по сравнению с первой группой. Серым цветом отмечены области билатерального снижения скорости метаболизма глюкозы; а – латеральная кора больших полушарий, б – медиальная

признаки умеренного когнитивного расстройства, а затем и деменции при БП. Такой паттерн характеризуется снижением скорости метаболизма глюкозы в средней трети коры лобных и коре теменных долей билатерально [13]. В нашем исследовании зарегистрирован аналогичный паттерн у пациентов с признаками начального снижения функции лобных долей по методике батареи лобной дисфункции. Полученные данные позволяют предположить, что методика батареи лобной дисфункции является валидной для ранней диагностики когнитивных нарушений при БП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты ПЭТ и нейропсихологического исследования позволили выделить две группы больных, страдающих болезнью Паркинсона. Первую подгруппу составили пациенты без когнитивных нарушений (по результатам теста батареи лобной дисфункции), а вторую — с начальным расстройством функции лобных долей. Во второй подгруппе регистрировали паттерн изменения скорости метаболизма глюкозы, характерный для пациентов с когнитивными расстройствами при болезни Паркинсона. Таким образом, было зафиксировано характерное изменение скорости метаболизма глюкозы уже на ранних этапах нарушения функции лобных долей. Результаты настоящего исследования позволяют предположить высокую чувствительность теста батареи лобной дисфункции для ранней диагностики когнитивных нарушений при болезни Паркинсона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомзина Н.А., Васильев Д.А., Красикова Р.Н. Оптимизация роботизированного синтеза 2-[¹⁸F] фтор-2-дезоксид-глюкозы на основе щелочного гидролиза // Радиохимия. — 2002. — Т. 5. — С. 527–32. [Gomzina NA, Vasil'yev DA, Krasikova RN. Optimizatsiya robotizirovannogo sinteza 2-[¹⁸F] ftor-2-dezoksi-D-glyukozy na osnove shchelochnogo gidroliza. *Radiokhimiya*. 2002;5:527-32. (In Russ).]
2. Дамулин И. В. Патогенетические и терапевтические аспекты деменции при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатр. — 2009. — Т. 2. — С. 73–7. [Damulin IV. Patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty dementsii pri bolezni Parkinsona. *Zhurn. nevrol. i psikiatr*. 2009;2:73-7. (In Russ).]
3. Катаева Г.В., Коротков А.Д., Мельничук К.В. Паттерны относительных оценок регионарного мозгового кровотока и скорости метаболизма глюкозы в здоровом мозге человека // Медицинская визуализация. — 2007. — Т. 2. — С. 84–92. [Kataeva GV, Korotkov AD, Mel'nichuk KV. Patterny otnositel'nykh otsenok regionarnogo mozgovogo krovotoka i skorosti metabolizma glyukozy v zdorovom mozge cheloveka. *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2007;2:84-92. (In Russ).]
4. Левин О. С. Деменция с тельцами Леви // Журн. неврол. и психиатр. — 2012. — Т. 2. — С. 3–12. [Levin OS. Dementsiya s tel'tsami Levi. *Zhurn. nevrol. i psikiatr*. 2012;2:3-12. (In Russ).]
5. Лытаев С.А., Овчинников Б.В., Дьяконов И.Ф. Основы клинической психологии и медицинской психодиагностики. — 2-е изд. — СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2008. [Lytaev SA, Ovchinnikov BV, D'yakonov IF. Osnovy klinicheskoy psikhologii i meditsinskoy psikhodiagnostiki. 2nd ed. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2008. (In Russ).]
6. Сусин Д.С., Катаева Г.В., Резникова Т.Н., и др. Взаимосвязь проявлений агрессии и регионарного энергетического метаболизма у больных эпилепсией // Неврологический вестник. Журнал им. В.М.Бехтерева. — 2015. — Т. 2. — С. 21–5. [Susin DS, Kataeva GV, Reznikova TN, et al. Vzaimosvyaz' proyavleniy agressii i regional'nogo energeticheskogo metabolizma u bol'nykh epilepsiey. *Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M.Bekhtereva*. 2015;2:21-5. (In Russ).]
7. Торган Т. И., Байдина Т. В. Немоторные симптомы болезни Паркинсона // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 2. — С. 535–8. [Torgan TI, Baydina TV. Nemotornye simptomy bolezni Parkinsona. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012;2:535-8. (In Russ).]
8. Хилько В.А., Шостак В.И., Хлуновский А.Н., Лытаев С.А. Топографическое картирование вызванной биоэлектрической активности и другие методы функциональной нейровизуализации мозга // Вестник РАМН. — 1993. — Т. 3. — С. 36–41. [Khil'ko VA, Shostak VI, Khlunovskiy AN, Lytaev SA. Topograficheskoe kartirovanie vyzvannoy bioelektricheskoy aktivnosti i drugie metody funktsional'noy neyrovizualizatsii mozga. *Vestnik RAMN*. 1993;3:36-41. (In Russ).]
9. Cohen OS, Vakil E, Tanne D, et al. The frontal assessment battery as a tool for evaluation of frontal lobe dysfunction in patients with Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;2:71-7. doi: 10.1177/0891988712445087.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J of Psychiatric Research*. 1975;2:189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
11. Hely MA, Morris JG, Reid WG. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;3: 190-9. doi: 10.1002/mds.20324.

12. Leh SE, Petrides M, Strafella AP. The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2010;1:70-85. doi: 10.1038/npp.2009.88.
13. Poston KL, Eidelberg D. FDG PET in the Evaluation of Parkinson's Disease. *PET Clin*. 2010;1:55-64. doi: 10.1016/j.cpet.2009.12.004.
14. Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. In 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. New York: Thieme; 1988;5-15.
15. Thompson E, Marrett C, et al. Performance Evaluation of the PC-2048: A New 15-slice Encoded-Crystal PET Scanner for Neurological Studies. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1991;2:90-5.

◆ Информация об авторах

Сергей Александрович Лытаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: slytaev@spiiras.nw.ru.

Даниил Сергеевич Сусин — научный сотрудник, лаборатория позитронно-эмиссионной томографии. ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой». E-mail: daniel.susin@gmail.com.

◆ Information about the authors

Sergey A. Lytaev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Human Physiology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: slytaev@spiiras.nw.ru.

Daniil S. Susin — Researcher, Lab for Positron Emission Tomography. N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences. E-mail: daniel.susin@gmail.com.

ПРИЗНАКИ МРТ-ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С КЛАССИЧЕСКИМ БОКОВЫМ АМИОТРОФИЧЕСКИМ СКЛЕРОЗОМ

© Т.Р. Стучевская^{1,2}, Д.И. Руденко^{1,2}, В. М. Казаков^{1,2}, О.Ф. Позднякова³, А.В. Поздняков³, А.А. Скоромец¹, Л.А. Тютин⁴

¹ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

²Городская многопрофильная больница № 2;

³ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 18.02.2016

Принята к печати: 28.04.2016

Резюме. Из всей группы пациентов с классическим боковым амиотрофическим склерозом (БАС) ($n = 423$), которым было выполнено МРТ головного мозга, очаги МР-гиперинтенсивного сигнала в Т2 ВИ были обнаружены только у 41 (9,7 %) больного. Женщин было 20 (48,8 %), мужчин — 21 (51,2 %), колебания возраста — от 31 до 74 лет (средний возраст — 56 ± 4). Выявленные очаги МР-сигнала локализовались исключительно в проекции интракраниального сегмента кортикоспинального тракта (ПИКС КСТ), были всегда двусторонние, симметричные, располагались на одном или двух уровнях, чаще выявлялись в заднем бедре внутренней капсулы и ножке мозга (85 и 60 % соответственно), реже — в лучистом венце, семиовальном центре и продолговатом мозге. Отсутствовала достоверная взаимосвязь между изменениями на МРТ головного мозга и возрастом начала болезни, длительностью симптомов и регионом начала атрофии и слабости мышц. Очаги гиперинтенсивного МР-сигнала не менялись во времени и пространстве, не накапливали контраст при прогрессировании заболевания, что не позволяет использовать рутинную МРТ в Т1 и Т2 ВИ для мониторингирования течения заболевания, прогноза и эффективности лечения. Мы можем рекомендовать проведение МРТ головного мозга для диагностики БАС на ранней стадии и исключения других заболеваний, схожих с БАС. Однако диагностическая значимость метода МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5 тесла для диагностики классического БАС весьма ограничена.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз; МРТ головного мозга у больных БАС; болезнь моторного нейрона.

SIGNS OF MRI AFFECTATION OF BRAIN IN CLASSICAL AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATIENTS

© T.R. Stuchevskaya^{1,2}, D.I. Rudenko^{1,2}, V.M. Kazakov^{1,2}, O.F. Pozdniakova³, A.V. Pozdniakov³, A.A. Skoromets¹, L.A. Tutin⁴

¹Saint Peterburg First Pavlov State Medical University, Russia;

²City Hospital No 2, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

⁴Russian scientific center of radiology and surgical technologies, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):69-78

Received: 18.02.2016

Accepted: 28.04.2016

Abstract. T2 hyperintensive focal lesions were found on brain MRI only in 41 patients (9.7 %) from the ALS group ($n = 423$). Female were 20 (48.8 %) and male — 21 (51.2 %), aged 31 to 78 years (middle age is 56 ± 4). Focal MRI lesions were found exclusively in projection of the intracranial section of the corticospinal tract. They were always bilateral and symmetrical and were located at one or two levels, most often in the posterior limb of internal capsule and in cerebral peduncle (85 % and 60 % correspondingly). They were less frequent in the radiate crown, semioval center or medulla. There was no reliable correlation between MRI changes and clinical type of ALS, age of disease onset, duration of symptoms and region of onset of muscle weakness and atrophy. Foci of hyperintensive MRI signal in the ALS did not change in terms of time and space, and did

not accumulate contrast media with disease progression. This prevents from using routine T1 and T2 mode MRI for monitoring the course of the disease, its prognosis and treatment efficiency. We can recommend cerebral MRI for early diagnostics of ALS and also to rule out other diseases which may resemble ALS. However diagnostic value of 1.5 Tesla MRI is quite limited for diagnostics of classic ALS and its subtypes (PLS and PBP).

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; cerebral MRI in patients with ALS; motor neuron disease.

ВВЕДЕНИЕ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является клинически и генетически гетерогенным заболеванием, что затрудняет своевременную постановку диагноза в среднем на 9–13 месяцев с момента появления первых симптомов болезни [32]. Известно, что у 7–10% пациентов с БАС клинические признаки поражения верхнего двигательного нейрона (ВДН) на ранних сроках заболевания могут отсутствовать [39, 45]. В большинстве случаев клинические признаки поражения ВДН обнаруживаются через 2–3 года от начала заболевания, когда уже сформируется классический фенотип БАС. В связи с этим поиск дополнительных нейрорадиологических маркеров, указывающих на поражение ВДН, является актуальным для ранней диагностики БАС [31, 45].

Было установлено, что БАС является мультисистемным заболеванием [21, 35]. У 50% пациентов со спорадическим БАС выявляются когнитивные и поведенческие расстройства, а у 10% пациентов — фронтотемпоральная деменция [1, 15, 27]. Клиническая гетерогенность БАС проявляется также случаями вовлечения экстрапирамидной и церебеллярной систем, глазодвигательными расстройствами, дисфункцией сенсорной и вегетативной нервной системы [13, 16, 43, 44].

Таким образом, мультисистемный характер заболевания, а также отсутствие надежных клинических и лабораторных маркеров, указывающих на очаговые поражения в проекции интракраниального сегмента кортикоспинального тракта (ПИКС КСТ) на ранних стадиях болезни, существенно затрудняет клиническую диагностику БАС. Для выявления ранних признаков поражения ВДН у пациентов БАС ряд авторов использовали МРТ головного мозга [10, 20], однако результаты исследований оказались противоречивыми.

Целью нашей работы было уточнить диагностические возможности метода рутинной МРТ головного мозга в установлении признаков поражения ВДН у больных БАС и определить влияние выявленных изменений для формирования клинического фенотипа классического БАС.

БОЛЬНЫЕ И МЕТОДЫ

МРТ головного мозга было выполнено в разные сроки заболевания у 423 больных с классическим БАС за период с 2002 по 2013 год. Мужчин было

215 (51%), женщин — 208 (49,1%). Возраст пациентов в исследуемой группе был от 27 до 78 лет (средний возраст — 57 ± 12). У 246 (58,1%) был диагностирован вероятный, у 147 (34,7%) — отчетливый, и у 30 (7%) — возможный лабораторно подтвержденный БАС. Диагноз отчетливый, вероятный, возможный, возможный лабораторно подтвержденный БАС устанавливали в соответствии с критериями Эль Эскориал [5].

Длительностью заболевания считали время в месяцах от начала первых симптомов до первой даты неврологического осмотра.

Регионом обозначали анатомо-топографическую единицу, объединяющую шейные сегменты спинного мозга C5-C6, C7-C8, C8-Th1 (шейный регион), грудные сегменты спинного мозга Th2-Th12 (грудной регион), пояснично-крестцовые L1-L2, L3-L5, S1-S2 (пояснично-крестцовый регион). Бульбарный регион включал двигательные ядра продолговатого мозга, а бульбо-псевдобульбарный регион включал, наряду с двигательными ядрами каудальной группы черепных нервов, надъядерные кортиконуклеарные тракты.

Функциональную способность больных оценивали в баллах по специальной шкале «Функциональная шкала для оценки больных боковым амиотрофическим склерозом-ALSFRS-r» [5]. Согласно этой шкале максимальный балл 48 соответствовал полной функциональной способности больного, а минимальный балл 0 соответствовал максимально выраженной инвалидизации больного.

Поражение ВМН определяли путем количественной оценки в баллах (от 0 до 15) миототических и патологических рефлексов, вызываемых с разных областей (межбровный и надбровный рефлексы, нижнечелюстной рефлекс, рефлексы с двуглавой и трехглавой мышц плеча, карпорадиальный рефлекс, а также коленный и ахиллов рефлексы, знак Бабинского), оцениваемых с двух сторон [40]. Легкое вовлечение ВМН оценивалось как 5 и менее баллов, умеренное — от 6 до 10 и тяжелое — от 11 до 15 баллов.

Темп прогрессирования заболевания оценивали в условных показателях и рассчитывали по формуле: в числителе — 48 минус баллы по функциональной шкале (ALSFRS-r), в знаменателе — длительность заболевания в месяцах [26]. Медленное прогресси-

рование болезни соответствовало менее 0,45 условной единицы, быстрое — от 0,45 до 0,54 и стремительное — от 0,55 и более.

Электрофизиологические исследования проводили на системе Viking 4 фирмы Nicolet по стандартному протоколу (игольчатая ЭМГ, СПИ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов) для больных БАС [5].

У всех пациентов отсутствовали клинически значимые изменения в клиническом и биохимическом анализах крови и мочи. Гормоны щитовидной железы были в пределах нормальных значений.

Группу сравнения составили 10 пациентов с болезнью Паркинсона и 10 здоровых добровольцев (6 мужчин и 4 женщины), сопоставимых по возрасту (от 30 до 73 лет, средний возраст — 61 год) с пациентами БАС.

МРТ головного мозга проводили по стандартному протоколу на магнитно-резонансном томографе Magnetom Vision фирмы Siemens (Германия)

с напряженностью магнитного поля 1,5 тесла. Диагностические взвешенные изображения (ВИ) T1 и T2 и изображения в режиме FLAIR получали в аксиальной, сагиттальной и корональной проекциях. Оценивали состояние головного мозга, включая область проекции интракраниального сегмента кортикоспинального тракта (ПИКС КСТ) по изменению интенсивности магнитно-резонансного (МР) сигнала. За патологию принимался гиперинтенсивный МР-сигнал в ПИКС КСТ в T2 ВИ и режиме FLAIR.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из всей группы пациентов с классическим БАС ($n = 423$), которым было выполнено МРТ головного мозга, очаги МР-гиперинтенсивного сигнала в T2 ВИ в ПИКС КСТ были обнаружены только у 41 (9,7%) больных. Клиническая характеристика пациентов с БАС, имевших изменение МР-сигнала в ПИКС КСТ, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных БАС ($n = 41$, локализация очагов в ПИКС КСТ, регионы и паттерны поражения, оценки по шкалам ALSFRS-r, поражения ВДН и темпа прогрессирования болезни)

Номер пациента в протоколе, первая буква: фамилия больного; возраст осмотра	Локализация очагов гиперинтенсивного МР-сигнала в ПИКС КСТ (с двух сторон)	Пол	Регионы, паттерны и анатомические области поражений в начале болезни и сторона поражения (п — правая, л — левая)	Длительность болезни на момент МРТ-исследования (в мес.)	Время между МРТ-исследованиями (в мес.)	Оценка нарушения функциональной способности по шкале ALSFRS (в баллах) при первом осмотре и в динамике	Оценка поражения ВДН (в баллах от 0 до 15) при первом осмотре и в динамике	Оценка темпа прогрессирования болезни (в условных показателях)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 С, 56	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	18	6,0	42; 38	11; 11	0,33
2 Г, 63	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Шейный. Фокальный, кисть, п	21	24	38; 37	12; 12	0,48
3 К, 68	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	30	5,0	43; 43	12; 11	0,17
4 Д, 62	Внутренняя капсула	М	Поясн/кр. Фокальный, стопа, л	34	6,3	44; 39	6; 3	0,12
5 М, 55	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Поясн/кр. Фокальный, стопа, л	45	6,9	27; 24	14; 12	0,47
6 Г, 61	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	96	9,3	28; 21	13; 11	0,21
7 Е, 57	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Шейный Фокальный, кисть, п	42	6,5	26; 22	14; 10	0,52
8 С, 67	Субкортикально + внутренняя капсула	Ж	Шейный Фокальный, кисть, л	27	5,6	32; 24	10; 8	0,59
9 К, 48	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Бульбо/пс. Шейный Фокальный, кисть, л	48	6,1	24; 21	13; 11	0,5

Таблица 1 (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
10 К, 66	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Шейный Фокальный, кисть, п	45	6,5	32; 18	11; 11	0,35
11 М, 52	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Шейный Фокальный, кисть, п	24	24	36; 34	14; 14	0,27
12 К, 51	Субкортикально + лучистый венец	М	Бульбо/пс. Поясн/кр. Фокальный, бедро, л	36	7,3	34; 32	7; 11	0,39
13 Ф, 56	Внутренняя капсула	М	Поясн/кр. Фокальный, бедро, п	34	6,8	30; 28	7; 11	0,53
14 Х, 67	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Бульбо/пс. Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	120	12	34; 26	10; 10	0,12
15 Л, 66	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Бульбо/пс. Поясн/кр. Фокальный, стопа, л	42	5,4	26; 23	13; 12	0,52
16 Л, 66	Субкортикально + внутренняя капсула	М	Бульбо/пс. Шейный Фокальный, кисть, л	40	6,7	26; 21	15; 15	0,55
17 С, 65	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Шейный. Фокальный, кисть, п	46	23	35; 31	6; 6	0,28
18 К, 68	Ножка мозга	М	Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	35	6,6	39; 34	5; 4	0,26
19 Ш, 49	Ножка мозга	Ж	Бульбо/пс. Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	65	6,0	27; 24	13; 13	0,32
20 М, 55	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	36	6,3	28; 23	6; 5	0,55
21 Х, 56	Ножка мозга	Ж	Шейный Фокальный, кисть, п	34	6,2	38; 34	3; 3	0,29
22 Г, 56	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Шейный. Фокальный, кисть, п	29	25	43; 42	7; 11	0,17
23 Б, 31	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Бульбо/пс. Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	41	9,1	26; 22	15; 15	0,54
24 З, 41	Ножка мозга	М	Бульбо/пс. Поясн/кр. Фокальный, стопа, л	84	8,3	29; 26	6; 6	0,23
25 Х, 45	Внутренняя капсула	Ж	Бульбо/пс. Поясн/кр. Фокальный, бедро, п	67	13	36; 36	3; 3	0,18
26 М, 68	Внутренняя капсула	Ж	Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	48	–	23; –	4; –	0,52
27 З, 51	Внутренняя капсула	М	Шейный Фокальный, плечо, п	36	6,6	27; 21	6; 6	0,58
28 П, 54	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	13	–	38; –	13; –	0,77
29 А, 31	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Шейный Фокальный, кисть, л	25	6,3	23; 23	12; 12	1.00
30 Т, 53	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Шейный Фокальный, кисть, п	24	7,2	34; 26	13; 13	0,58
31 В, 68	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Шейный Фокальный, кисть, п	15	6,9	44; 24	11; 12	0,27
32 Б, 76	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Поясн/кр. Мономелик, нога, п	36	–	36; 28	7; 11	0,33
33 Т, 48	Семиовальный центр + продолговатый мозг	Ж	Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	23	6,4	35; 32	15; 15	0,56
34 Д, 58	Внутренняя капсула	Ж	Шейный Мономелик, рука, п	26	6,3	36; 31	7; 10	0,46
35 С, 31	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Шейный и поясн/кр. Гемипаретический, рука, нога, п	25	6,5	36; 34	4; 4	0,48

Таблица 1 (Окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
36 Ф, 53	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	14	8,4	34; 28	5; 9	1,00
37 О, 46	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Поясн/кр. Моноメリк, нога, л	12	7,2	26; 23	7; 3	1,83
38 Г, 62	Внутренняя капсула	М	Поясн/кр. Моноメリк, нога, п	37	7,3	29; 29	6; 6	0,51
39 А, 40	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Поясн/кр. Фокальный, стопа, п	14	7,8	34; 28	12; 12	1,00
40 З, 74	Внутренняя капсула + ножка мозга	М	Поясн/кр. Моноメリк, нога, л	16	6,0	34; 28	7; 11	0,87
41 А, 69	Внутренняя капсула + ножка мозга	Ж	Шейный. Фокальный, кисть, п	26	6,5	36; 29	7; 3	0,46
БАС — к среднее		М (21) Ж (20)		37 ± 7	7 ± 0,3	33 ± 2 29 ± 2	9 ± 4 9 ± 1	0,48 ± 0,1

БАС — боковой амиотрофический склероз; ПИКС КСТ — проекции интаркраниального сегмента кортикоспинального тракта; КСТ — кортикоспинальный тракт; ALSFRS-r — функциональная шкала для оценки больных боковым амиотрофическим склерозом; ВДН — верхний двигательный нейрон; НДН — нижний двигательный нейрон; поясн/кр. — пояснично-крестцовый; бульбо/пс. — бульбо-псевдобульбарный; СПИ — скорость проведения импульса; ЭМГ — электромиография; T1 и T2 ВИ — T1- и T2-взвешенные изображения; МР-сигнал — магнитно-резонансный сигнал; МРТ — магнитно-резонансная томография; FLAIR — импульсная последовательность инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости; DWI — диффузионно-взвешенное изображение; DTI — диффузионно-тензорное изображение

Из таблицы следует, что в группе пациентов с классическим БАС ($n = 41$) женщин было 20 (48,8%), мужчин 21 (51,2%), соотношение мужчин к женщинам составило 1:1. Возраст пациентов был от 31 до 74 лет (средний — 56 ± 4 года). Средний возраст мужчин составил 54 ± 5 лет, женщин — 53 ± 6 года. Средний возраст начала болезни в 36 случаях (88%) был более 40 лет. Среди этих больных у 17 (47,2%) возраст начала был более 60 лет. И только у 5 пациентов (12,2%) болезнь возникла в возрасте от 21 до 40 лет. Пациентов с началом заболевания в ювенильном возрасте, до 18 лет, в нашем исследовании не было.

Как видно из таблицы, длительность заболевания на момент МРТ-исследования головного мозга, при которой был выявлен МР-гиперинтенсивный сигнал в ПИКС КСТ у 36 (87,8%) пациентов с классическим БАС, составила от 12 до 60 месяцев, у трех (7,3%) — от 61 до 84 месяцев и только у двух (4,8%) была выше 85 месяцев. Средняя длительность заболевания к моменту выявления очагов гиперинтенсивного МР-сигнала была 37 ± 7 месяцев. В нашем исследовании не было пациентов с нейрорадиологическими изменениями в ПИКС КСТ с длительностью заболевания менее 12 месяцев.

Таким образом, гиперинтенсивный в T2 ВИ сигнал в ПИКС КСТ при проведении рутинной МРТ головного мозга выявлялся у больных с БАС в первые 5 лет от начала заболевания, но не ранее 12 месяцев.

При анализе пораженных регионов на момент начала заболевания у пациентов с классическим БАС ($n = 41$), имевших МР-гиперинтенсивный сигнал в ПИКС КСТ, было выявлено, что у 16 (39%) первые симптомы заболевания были связаны с поражением шейного региона (C5-C8) спинного мозга. Частота поражения отдельных сегментов спинного мозга шейного региона и пояснично-крестцового региона представлена в таблице. Как видно из таблицы, у больных БАС отмечено отчетливое нарастание частоты клинического поражения шейного региона в краниокаудальном направлении от верхнешейного к нижнему ($n = 15$). Так, у одного (6,6%) пациента был дебют заболевания с вовлечения верхнешейного региона, у четырех (26,6%) — со среднешейного, у 10 (66,6%) — с нижнешейного.

Аналогичная тенденция нарастания частоты поражения в краниокаудальном направлении отмечена при дебюте заболевания с пояснично-крестцового региона ($n = 17$). Так, у трех (18%) пациентов начало заболевания было с вовлечения верхнего пояснично-крестцового региона, у десяти (59%) — со среднего, у четырех (23,5%) — с нижнего.

Таким образом, в нашем исследовании наиболее типичным началом заболевания у больных БАС с нейрорадиологическими признаками поражения ПИКС КСТ следует считать начало с поражения нижних сегментов шейного и средних сегментов пояснично-крестцового регионов в 66,6 и 59% соответственно.

Деление шейного и пояснично-крестцового регионов на верхний, средний и нижний и их сегментарное распределение приводится в соответствии с классификацией по регионам, предложенной N.G. Simon et al. и R.M. Van den Berg-Vos et al. [36, 42].

Поражение шейного и пояснично-крестцового регионов в сочетании с вовлечением бульбо-псевдобульбарного региона у 9 больных с БАС было проанализировано нами отдельно (см. ниже).

С клинической точки зрения представляет интерес переход от сегментарного поражения спинного мозга к клиническому фенотипу или паттерну поражения. Так, анализ пораженных и непораженных сегментов спинного мозга позволил выделить несколько паттернов поражения на момент начала заболевания у пациентов с БАС с гиперинтенсивным МР-сигналом в ПИКС КСТ: фокальный, мономелик и гемипаретический. Фокальным паттерном начала заболевания считали поражение только кисти или только плеча с одной стороны или вовлечение только стопы или бедра с одной стороны. Мономелик-паттерн включал поражение всей руки (плеча и кисти) с одной стороны или вовлечение всей ноги (бедра и стопы) с одной стороны. Гемипаретическим паттерном начала заболевания считали поражение руки (плеча и кисти) и ноги (бедра и/или стопы) с одной стороны. Бульбо-псевдобульбарный паттерн состоял из вовлечения бульбарных мышц и надъядерного поражения кортиконуклеарных трактов с наличием псевдобульбарных знаков (симптомы орального автоматизма, высокие надбровные, глоточные и мандибулярный рефлекс). Как правило, у наших больных БАС поражение бульбо-псевдобульбарного региона сочеталось с вовлечением шейного или пояснично-крестцового регионов.

Локализация очагов МР-сигнала в ПИКС КСТ, регионы и паттерны поражения на момент начала заболевания у пациентов классическим БАС представлены в таблице (столбцы 2 и 4). У 41 пациента БАС распределение паттернов поражения было следующим: фокальный паттерн с вовлечением кисти или стопы — у 35 (85,4%), мономелик — с поражением верхней или нижней конечности с одной стороны тела встречался у 5 (12,2%) и гемипаретический — с поражением руки и ноги с одной стороны тела наблюдался только у одного (2,4%) пациента. Других паттернов поражения (парапаретический, мультифокальный и тетрапаретический) не было обнаружено в начале заболевания у больных с классическим БАС. Таким образом, данная группа пациентов на момент дебюта заболевания в основном характеризовалась поражением средних и нижних сегментов пояснично-крестцового и шейного регионов спинного мозга.

Отдельно было проанализировано поражение бульбо-псевдобульбарного региона в сочетании с вовлечением шейного или пояснично-крестцового регионов. Клинические признаки вовлечения двигательных ядер ствола головного мозга и кортиконуклеарных трактов (бульбо-псевдобульбарный синдром) на момент дебюта заболевания отмечались у 9 (30%) из 41 пациента с БАС. Наиболее часто, в 7 (77,7%) случаях, бульбо-псевдобульбарный синдром сочетался с пояснично-крестцовым регионом и только в 2 (22,2%) — с шейным регионом. Как было отмечено выше, пациенты с изолированным бульбарным синдромом были классифицированы как пациенты, имеющие прогрессивный бульбарный паралич (ПБП).

Сочетанного многоуровневого поражения (бульбарный, шейный и пояснично-крестцовый) на момент начала заболевания в исследуемой группе пациентов с БАС ($n = 41$) не наблюдалось.

Нами отмечена выраженная асимметрия поражения на момент начала заболевания у всех больных. У 24 (58,5%) пациентов преимущественно вовлекалась правая, у 17 (41,5%) — левая сторона. При этом у большинства 39 (94,3%) болезнь начиналась с поражения правой руки и только у 2 (4,8%) пациентов — с левой.

Помимо оценки возраста начала заболевания, длительности симптомов на момент исследования, особенностей вовлечения регионов спинного мозга, клинического паттерна на момент начала заболевания у 41 пациента с БАС нами дана оценка состояния по шкалам функциональной способности ALSFRS-г, степени вовлечения ВМН и темпу прогрессирования заболевания.

Как следует из таблицы (столбец 7, шкала — ALSFRS-г), в группе пациентов с БАС ($n = 41$) средний балл нарушения функциональной способности по шкале ALSFRS-г составил 33 ± 2 . У 26 (63,4%) больных эти нарушения были от 0 до 35, у 10 (24,4%) — от 36 до 39, у одного (2,4%) — от 40 до 42 и у 4 (9,7%) — от 43 до 47 баллов. Для изучения взаимовлияния тяжести нарушения функциональных способностей, измеряемых по шкале ALSFRS-г, и частоты выживаемости больных использовали метод регрессионного анализа. Нами было установлено, что снижение функциональной способности больного по шкале ALSFRS-г до 36 баллов и ниже приводило к уменьшению числа выживших в течение ближайших 12 месяцев на 20–25%. Полученные результаты не противоречат данным литературы. Так, в исследовании [6] было установлено, что снижение баллов по шкале ALSFRS-г ниже 25 приводило к снижению выживаемости в течение ближайшего года на 50%.

Поражение ВМН наблюдалось во всех случаях БАС ($n = 41$). Однако степень выраженности вовлечения ВМН была вариабельна. Легкое (≤ 5 баллов) вовлечение ВМН наблюдалось у 6 (14,6%), умеренное (от 6 до 10 баллов) — у 16 (39%) и тяжелое (от 11 до 15 баллов) — у 19 (46,3%) пациентов. Средний балл степени вовлечения ВДН у 41 пациента БАС составил 9 ± 1 . Таким образом, большинство (85%) пациентов БАС имели высокую степень поражения ВДН.

Темп прогрессирования заболевания в группе больных БАС ($n = 41$) колебался от 0,12 до 1,83 условного показателя и в среднем составил $0,48 \pm 0,1$. Стремительное (от 0,55 и более условной единицы) прогрессирование наблюдалось у 6, быстрое (от 0,45 до 0,54 условной единицы) — у 8 и медленное (менее 0,45 условной единицы) — у 27 пациентов с БАС.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с классическим БАС ($n = 423$) изменения МР-сигнала в Т2 ВИ были выявлены только у 41 пациента (9,6%). Наиболее типичной топографической локализацией очагов было их двустороннее расположение на уровне заднего бедра внутренней капсулы и ножке мозга (85 и 60% соответственно) (рис. 1, а, б; рис. 2, а–в). Выявленные гиперинтенсивные очаги локализовались исключительно в ПИКС КСТ. Наши результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований с использованием современных нейрорадиологических методик (МРТ в Т2 ВИ, FLAIR, DWI), в которых у пациентов с БАС также обнаруживали гиперинтенсивный сигнал в ПИКС КСТ от семиовального центра до продолговатого мозга [7, 14, 16, 18, 37]. Полученные нами результаты сопоставимы также с данными других исследований, в которых показано, что низкая чувствительность ($\leq 43\%$) и ограниченная специфичность ($\leq 70\%$) метода МРТ головного мозга в стандартных (T1, T2 ВИ) режимах

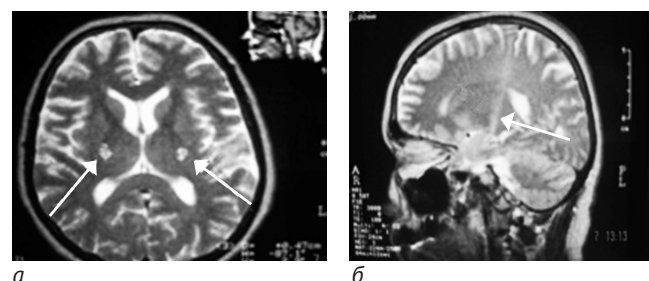


Рис. 1. а — аксиальный срез, в Т2 ВИ. МРТ головного мозга у пациентки 65 лет с классическим БАС с клиническими признаками поражения ВДН. Стрелками обозначены два гиперинтенсивных очага, расположенных симметрично, во внутренней капсуле, которые зарегистрированы через 2 года от появления первых признаков болезни; б — сагиттальный срез, в Т2 ВИ. Та же больная, что на рис. а. Стрелкой указан очаг гиперинтенсивного сигнала, распространяющийся от моторной зоны коры головного мозга вдоль кортико-спинального тракта до ствола головного мозга

является причиной недостаточно полного выявления характерных для БАС локальных изменений в ПИКС КСТ [7–9, 17, 34, 37, 41].

Причина возникновения очагов гиперинтенсивного сигнала в четко определенных анатомических зонах головного мозга (в месте прохождения кортиконуклеарного или кортикоспинального трактов) остается до настоящего времени неясной. По данным ряда авторов, выявляемые при МРТ головного мозга изменения МР-сигнала только в ПИКС КСТ у пациентов БАС, при отсутствии схожих изменений у больных с другими нейродегенеративными заболеваниями центральной нервной системы (болезнью Альцгеймера и другими деменциями, болезнью Паркинсона, мультисистемными атрофиями), могут свидетельствовать о высокой (до 90%) специфичности данных очагов при БАС [11]. Однако, по мнению других авторов, гиперинтенсивные сигналы МР в Т2 ВИ, локализованные в ПИКС КСТ, не явля-



Рис. 2. МРТ головного мозга в Т1, Т2 ВИ и режиме FLAIR пациентки 43 лет с боковым амиотрофическим склерозом с клиническими признаками поражения преимущественно НМН. При МРТ головного мозга у этой больной были обнаружены гиперинтенсивные очаги в проекции КСТ на большом протяжении. а — аксиальный срез, в Т2 ВИ. Стрелками обозначены симметричные очаги в задних отделах внутренней капсулы. б — аксиальный срез, режим FLAIR. Виден очаг в ножках ствола мозга (стрелка). в — аксиальный срез, режим FLAIR. Очаг в центральной части моста (стрелка)

ются специфичными для больных с БАС, так как в редких случаях аналогичные сигналы выявлялись и у здоровых добровольцев [30].

Известно, что при МРТ-исследовании многоочаговые изменения в веществе головного мозга могут встречаться при разных заболеваниях, таких как рассеянный склероз, цереброваскулярная болезнь, обструктивная или нормотензивная гидроцефалия, деменция, и у пожилых пациентов без деменции, и при других заболеваниях центральной нервной системы [12, 22, 24, 28]. Однако следует отметить, что у этих больных, так же как у пациентов группы сравнения, не было выявлено симметричных очагов гиперинтенсивного сигнала в Т2 ВИ в субкортикальных отделах лобной доли, семиовальном центре, внутренней капсуле и ножках мозга, т. е. в ПИКС КСТ.

На основании исследования мы можем сделать некоторые выводы.

1. Частота выявления гиперинтенсивного МР-сигнала в Т2 ВИ в проекции интракраниального сегмента кортикоспинального тракта у больных с БАС была низкой и составила 9,6%. У большинства больных (87,7%) очаговые изменения на МРТ выявлялись в первые 5 лет от начала заболевания.
2. Выявленные гиперинтенсивные очаги локализовались исключительно в ПИКС КСТ, были всегда симметричными, располагались на одном или двух уровнях, чаще обнаруживались в заднем бедре внутренней капсулы и ножках мозга, реже — в лучистом венце, семиовальном центре и продолговатом мозге.
3. Гиперинтенсивные очаги обнаруживались как у пациентов с БАС с быстрым прогрессированием заболевания и короткой продолжительностью жизни до 3–5 лет, так и у пациентов с медленным прогрессированием болезни с продолжительностью жизни более 8–10 лет, что не позволяет использовать данный нейрорадиологический признак как предиктор доброкачественного или злокачественного течения болезни двигательного нейрона.
4. Отсутствовала достоверная взаимосвязь между изменениями на МРТ головного мозга и возрастом начала болезни, длительностью симптомов и регионом начала атрофии и слабости мышц. Наиболее типичным началом болезни следует считать поражение нижних сегментов шейного и средних сегментов пояснично-крестцового отдела спинного мозга в 66,6 и 59% соответственно.
5. Очаги гиперинтенсивного МР-сигнала у больных с БАС не менялись во времени и пространстве, не накапливали контраст при прогрессировании заболевания, что не позволяет использовать рутинную МРТ в Т1 и Т2 ВИ для мониторингирования течения заболевания, прогноза и эффективности лечения. Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать МРТ головного мозга с напряженностью магнитного поля 1,5 тесла для диагностики БАС, однако диагностическая значимость метода весьма ограничена.
6. С целью выявления ранних признаков поражения в ПИКС КСТ у пациентов с БАС рекомендуется использовать МРТ головного мозга в сочетании с другими методами нейровизуализации, такими как МРТ в режиме DTI [2, 19, 23, 38], воксельная морфометрия, функциональная МРТ (фМРТ) [2, 3], позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [25] и одиночная протонно-эмиссионная компьютерная томография (ОПЭКТ) [4], магнитно-резонансная спектроскопия [29, 33], которые обладают большей чувствительностью и специфичностью для выявления объективных морфологических маркеров патологии кортикоспинальных трактов у пациентов с классическим БАС на ранней стадии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrahams S, Leigh PH, Goldstein LH. Cognitive change in ALS: a prospective study. *Neurology*. 2005; 64(7):1222-6. doi: 10.1212/01.WNL.0000156519.41681.27.
2. Agosta F, Pagani E, Petrolini M, et al. Assessment of white matter tract damage in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor MR imaging tractography study. *Am J Neuroradiol*. 2010; 31:1457-61. doi: 10.3174/ajnr.A2105.
3. Agosta F, Valsasina P, Absinta M, et al. Sensorimotor functional connectivity changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Cerebral Cortex*. 2011;21:2291-8. doi: 10.1093/cercor/bhr002.
4. Borasio G, Linke R, Schwarz J, et al. Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [¹²³I] IPT single photon emission computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998;65(2):263-5. doi: 10.1136/jnnp.65.2.263.
5. Brooks B, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1:293-9. doi: 10.1080/146608200300079536.
6. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALS-FRS-r: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sciences*. 1999;169(1):13-21. doi: 10.1016/S0022-510X(99)00210-5.

7. Comi G, Rovaris M, Leocani L. Review neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 1999;6(6):629-37. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.660629.x.
8. Chan S, Shungu DC, Douglas-Akinwande A, et al. Motor Neuron Disease: Comparison of Single-Voxel Proton MR Spectroscopy of the Motor Cortex with MR Imaging of the Brain. *Radiology*. 1999;212(3):763-9. doi: 10.1148/radiology.212.3.r99au35763.
9. Douaud G, Filippini N, Knight S, et al. Integration of structural and functional magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2011;134(12):3470-9. doi: 10.1093/brain/awr279.
10. Filippini N, Douaud G, Mackay CE, et al. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2010;75(18):1645-52. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fb84d1.
11. Foerster BR, Welsh RC, Feldman EL. 25 years of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews. Neurology*. 2013;9(9):513-24. doi: 10.1038/nrneurol.2013.153.
12. Gerard G, Weisberg LA. MRI periventricular lesions in adults. *Neurology*. 1986;36(7):998-1001. doi: 10.1212/WNL.36.7.998.
13. Geser F, Drandmeir NJ, Kwong LK, et al. Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65(5):636-41. doi: 10.1001/archneur.65.5.636.
14. Goodin D, Rowley H, Olney R. Magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1998;23(4):418-20. doi: 10.1002/ana.410230424.
15. Gordon P, Delgadillo D, Piquard A, et al. The range and clinical impact of cognitive impairment in French patients with ALS: a cross-sectional study of neuropsychological test performance. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011;12(5):372-8. doi: 10.3109/17482968.2011.580847.
16. Graham JM, Papadakis N, Evans J, et al. Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS. *Neurology*. 2004;63(11):2111-9. doi: 10.1212/01.WNL.0000145766.03057.E7.
17. Guermazi A. Is high signal intensity in the corticospinal tract a sign of degeneration? *Am J Neuroradiol*. 1996;17:801-2.
18. Hecht M, Fellner F, Fellner C, et al. MRI-FLAIR images of the head show corticospinal tract alteration in ALS patients more frequently than T2-, T1- and proton-density-weighted images. *J Neurol Sci*. 2001;186(1-2):37-44. doi: 10.1016/S0022-510X(01)00503-2.
19. Hong YH, Lee KW, Sung JJ, et al. Diffusion tensor MRI as a diagnostic tool of upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *J Sci*. 2004;227(1):73-8. doi: 10.1016/j.jns.2004.08.014.
20. Ince P, Evans J, Knopp M, et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology*. 2003;60:1252-8. doi: 10.1212/01.WNL.0000058901.75728.4E.
21. Iwanaga K, Wakabayashi K, Honma Y, et al. Neuropathology of sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration. *Clin Neuropathol*. 1997;16(1):23-6.
22. Jorgensen KA, Davis KR, Buonanno FS, et al. Comparison of magnetic resonance and roentgen ray computed tomography in dementia. *Arch Neurol*. 1987;44(10):1075-80. doi: 10.1001/archneur.1987.00520220071020.
23. Karlsborg M, Rosenbaum S, Wiegell MR, et al. Corticospinal tract degeneration and possible pathogenesis in ALS evaluated by MR diffusion tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5(3):136-40. doi: 10.1080/14660820410018982.
24. Kertesz A, Black SE, Tokar G, et al. Periventricular and subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging. Rims, caps and unidentified bright objects. *Arch Neurol*. 1988;45(4):404-8. doi: 10.1001/archneur.1988.00520280050015.
25. Kew JJ, Leigh PN, Playford ED, et al. Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis. A positron emission tomography study. *Brain*. 1993;116(3):655-80. doi: 10.1093/brain/116.3.655.
26. Kolind S, Sharma R, Knight S, et al. Myelin imaging in amyotrophic and primary lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14(7-8):562-73. doi: 10.3109/21678421.2013.794843.
27. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, et al. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*. 2003;60(7):1094-97. doi: 10.1212/01.WNL.0000055861.95202.8D.
28. Lukes SA, Crooks LE, Aminoff MJ, et al. Nuclear magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1983;13(6):592-601. doi: 10.1002/ana.410130603.
29. Mitsumoto H, Ulug AM, Pullman SL, et al. Quantitative objective markers for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS. *Neurology*. 2007;68(17):1402-10. doi: 10.1212/01.wnl.0000260065.57832.87.
30. Peretti-Viton P, Azulay JP, Trefouret S, et al. MRI of the intracranial corticospinal tracts in amyotrophic and primary lateral sclerosis. *Neuroradiol*. 1999;41(10):744-9. doi: 10.1007/s002340050836.
31. Pradat P. New biological and radiological markers in amyotrophic lateral sclerosis. *Press Med*. 2009;38:1843-51. doi: 10.1016/j.lpm.2009.01.022.
32. Pradat PF, Bruneteau G. Classical and atypical clinical features in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol*. 2006;162(2):4S17-4S24.
33. Pyra T, Hui B, Hanstock C, et al. Combined structural and neurochemical evaluation of the corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11(1-2):157-65. doi: 10.3109/17482960902756473.

34. Rippon G, Scarneas N, Gordon PH, et al. An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2006;63:345-52. doi: 10.1001/archneur.63.3.345.
35. Sasaki S, Tsutsumi Y, Yamane K, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with extensive neurological involvement. *Acta Neuropathol.* 1992;84(2):211-15. doi: 10.1007/BF00311398.
36. Simon NG, Turner MR, Vucic S, et al. Quantifying Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;76(5):643-57. doi: 10.1002/ana.24273.
37. Thorpe JW, Moseley IF, Hawkes CH, et al. Brain and spinal cord MRI in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1996;61(3):314-7. doi: 10.1136/jnnp.61.3.314.
38. Toosy AT, Werring DJ, Orell RW, et al. Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2003;74:1250-7. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1250.
39. Traynor B, Godd M, Corr B, et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: a population-based study. *Arch Neurol.* 2000;57(8):1171-76. doi: 10.1001/archneur.57.8.1171.
40. Turner MR, Cagnin A, Turkheimer FE, et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: [11C] (R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis.* 2004;15:601-9. doi:10.1016/j.nbd.2003.12.012.
41. Turner MR, Kiernan MC, Leigh P.N, et al. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009;8 (1):94-109. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70293-X.
42. Van den Berg-Vos RM, Visser J, Fannsen H, et al. Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes. *Brain.* 2003;126 (5):1036-47. doi: 10.1093/brain/awg117.
43. Van Bogaert L. Syndrome de la calotte protin berantelle avec myoclonus localisees et troubles du sommeil. *Rev Neurologique.* 1926;45:977-88.
44. Wechsler I, Davison C. Amyotrophic lateral sclerosis with mental symptoms. *Arch Neurol Psychiatr.* 1932; 27:859-80. doi: 10.1001/archneur-psyc.1932.02230160100010.
45. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, et al. Predictors of delay in the diagnosis and clinical trial entry of amyotrophic lateral sclerosis patients: a population-based study. *J Neurol Sci.* 2006;250:45-9. doi: 10.1016/j.jns.2006.06.027.

◆ Информация об авторах

Тима Романовна Стучевская — канд. мед. наук, докторант кафедры неврологии. ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова; зав. отделением по заболеваниям нервно-мышечной системы, ГМПБ № 2, Санкт-Петербург. E-mail: timamd@gmail.ru.

Дмитрий Игоревич Руденко — д-р мед. наук, проф., кафедра неврологии и нейрохирургии. ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова; ГМПБ № 2, Санкт-Петербург. E-mail: dmrud_hn@mail.ru.

Валерий Михайлович Казаков — д-р мед. наук, проф., кафедра неврологии и нейрохирургии. ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: valerykazakov@mail.ru.

Ольга Федоровна Позднякова — канд. мед. наук, врач отделения лучевой диагностики клиники. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: goodmedic@yandex.ru.

Александр Владимирович Поздняков — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской биофизики, зав. отделением лучевой диагностики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Pozdnyakovalex@yandex.ru.

Александр Анисимович Скоромец — академик РАМН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии. ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: askoromets@gmail.com.

Леонид Аврамович Тютин — д-р мед. наук, проф. рентгенологии и радиологии, зам. директора по научной работе. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России.

◆ Information about the authors

Tima R. Stuchevskaya — MD, PhD. St Petersburg First Pavlov State Medical University; Head Dept. of Neuromuscular Diseases. St Petersburg City Hospital No 2. E-mail: timamd@gmail.ru.

Dmitriy I. Rudenko — MD, PhD, Dr. Med. Sc., prof. Dept. Neurology. St Petersburg First Pavlov State Medical University; St Petersburg City Hospital No 2. E-mail: dmrud_hn@mail.ru.

Valery M. Kazakov — MD, PhD, Dr. Med. Sc., prof., Dept. Neurology. St Petersburg First Pavlov State Medical University. E-mail: valerykazakov@mail.ru.

Olga F. Pozdnyakova — MD, PhD physician of the Radiology Clinic. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: goodmedic@yandex.ru.

Alexandr V. Pozdnyakov — MD, PhD, Dr. Head of chair of medical Biophysics, head. Dept. of radiodiagnosis sbei HPE. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: Pozdnyakovalex@yandex.ru.

Alexandr A. Skoromets — academician of RAMS, MD, prof., head. Department of neurology and neurosurgery. St Petersburg First Pavlov State Medical University. E-mail: askoromets@gmail.com.

Leonid A. Tyutin — MD, Professor of radiology, Deputy Director on scientific work. Russian scientific center of radiology and surgical technologies of the Ministry of health of the Russian Federation.

КОНТРАЦЕПТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ КАЛМЫКИЯ© В.К. Юрьев¹, А.Г. Сердюков², Ц.М. Теблеев², В.Г. Пузырев¹¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;²ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 11.03.2016

Принята к печати: 18.05.2016

Резюме. Конtraceпция, являясь важной составляющей программ по планированию семьи, играет важную роль в борьбе с абортами, в сохранении репродуктивного здоровья женщин. С целью оценки контрацептивного поведения было проведено анонимное анкетирование 375 женщин в возрасте от 16 до 45 лет, проживающих в Республике Калмыкия и согласившихся участвовать в исследовании. Было установлено, что средний возраст начала половой жизни обследованной группы женщин составил $18,6 \pm 0,1$ года, при этом за истекшие десять лет он снизился с $19,3 \pm 0,3$ до $17,0 \pm 0,2$ года. Почти половина респонденток (45,9 %) начинали половую жизнь до вступления в брак. Калмычки, по сравнению с русскими, позже начинали половую жизнь и реже вступали в добрые половые связи. Из всех сексуально активных женщин 70,2 % предохранялись от беременности, используя для этого презерватив (74,2 %), ВМС (13,5 %), оральную гормональную контрацепцию (12,9 %), прерванный половой акт (11,1 %). Чаще использовали презерватив женщины в возрасте до 30 лет, а также калмычки, ВМС – женщины в возрасте 30 лет и старше, оральную гормональную контрацепцию – жительницы городов и русские женщины. Самооценка знаний по вопросам контрацепции показала, что женщины оценивают свои знания в среднем на $3,98 \pm 0,04$ балла, при этом почти четверть (23,2 %) считает, что недостаточно полно или плохо информированы по этим вопросам. Хуже других информированы женщины в возрасте до 20 лет, а также жительницы сельской местности. Основные сведения о контрацепции из формальных источников получили всего 32,5 % женщин (в школе – 27,7 %, от медицинских работников – 4,8 %). Большинство (50,8 %) получили эти знания из неформальных источников: 17,9 % – от матери или других родственников, 12,8 % – из СМИ, 9,1 % – от подруг, 6,7 % – из Интернета, 4,3 % – из печатной продукции. В последние годы роль школы в информировании молодежи в этих вопросах значительно снизилась. Роль медицинских работников в информировании женщин по контрацепции крайне незначительна.

Ключевые слова: женщины; республика Калмыкия; контрацептивное поведение; информированность; социальные группы.

CONTRACEPTIVE BEHAVIOR IN WOMEN IN THE REPUBLIC OF KALMYKIA© V.K. Iur'ev¹, A.G. Serdjukov², C.M. Tebleev², V.G. Puzyrev¹¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;²Astrakhan State Medical University, RussiaFor citation: *Pediatrician* (St. Petersburg), 2016;7(2):79-84

Received: 11.03.2016

Accepted: 18.05.2016

Abstract. Contraception is the important component of family planning. It plays the important role in fighting with abortion and preserving the reproductive health of women. The specially designed anonymous survey was performed in 375 women living in the Republic of Kalmykia in the age from 16 till 45 years old. The average age of beginning of sexual life was estimated as $18,6 \pm 0,1$ years at the examined group. The average age decreased from $19,3 \pm 0,3$ to $17,0 \pm 0,2$ during the last 10 years. Almost the half of respondent (45,9 %) started the sexual life before the marriage. Kalmyk women started the sexual life later than Russian and entered the premarital relationship rarely. 70,2 % of sexually active women protected from pregnancy: 74,2 % used barrier methods of contraception, 13,5 % – intrauterine device, 12,9 % – oral hormone contraception, 11,1 % – rejected sexual intercourse. Women below 30 and Kalmyk women used the barrier methods of contraception most often. Women older than 30 years used intrauterine device most often, oral hormone contraception was in use among cities inhabitants and among Russian women. The self-appraisal of knowledge on contraception questions showed that women estimate their erudition as $3,98 \pm 0,04$ on average. One quarter (23,2 %) of women consider themselves insufficiently or poorly informed dealing with this question. Women in the age below 20 and inhabitants of countryside are less

informed. The information was received from the formal source by 32,5 % of women (at school — 27,7 %, from healthcare workers — 4,8 %). The majority of women (50,8 %) received the information from the informal source: 17,9 % — mother and other relatives, 12,8 % — mass media, 4,3 % — printed matter. The role of school in the informing young people dealing with this question decreased during the last few years. The role of healthcare workers in the informing young people is very low.

Keywords: women; Republic of Kalmykia; contraceptive behavior; information; social groups.

ВВЕДЕНИЕ

Контрацепция является важной составляющей программы планирования семьи и предполагает использование различных методов, благодаря которым вероятность зачатия значительно снижается или даже сводится к нулю [3]. Право на контрацепцию закреплено рядом международных и отечественных нормативных актов, которые провозглашают неотъемлемое право родителей «свободно и с чувством ответственности определять число детей и сроки их рождения»¹, предоставляют право женщины «самостоятельно решать вопрос о материнстве»². Подчеркивая важнейшее значение необходимости регулирования рождаемости, ВОЗ [6] отмечает, что, «несмотря на многочисленность и серьезность задач, стоящих перед здравоохранением во всем мире, вопрос предоставления семейным парам возможности регулировать количество детей, которое они хотели бы иметь, затрагивает, вероятно, большее число человеческих жизней, нежели любая другая проблема медицинского характера. Решение этого вопроса имеет первостепенное значение для благосостояния населения, в особенности женщин, и является залогом их успешной самореализации».

Объективную оценку контрацептивного поведения населения той или иной территории можно получить лишь по двум официально фиксируемым показателям — числу женщин, состоящих под наблюдением, использующих гормональную контрацепцию, и числу женщин, имеющих внутриматочную спираль (ВМС) (на 1000 женщин фертильного возраста). В то же время для разработки мер по борьбе с абортами, формирования программ по планированию семьи, сохранения репродуктивного здоровья женщин большое значение имеет углубленное изучение контрацептивного поведения как населения в целом, так и отдельных социальных групп, включающее оценку уровня грамотности в вопросах контрацепции, источники получения этой информации, частоту применения отдельных методов и другие факторы, влияющие на формирование контрацептивных установок. Эти сведения

можно получить лишь при проведении специальных медико-социальных исследований, базирующихся на данных социологических опросов.

МЕТОДИКА

По специально разработанным статистическим формам проведено анонимное анкетирование 375 женщин фертильного возраста, проживающих в Республике Калмыкия и согласившихся участвовать в исследовании. Средний возраст респонденток составил $23,8 \pm 0,27$ года. По возрастным группам женщины распределились следующим образом: 16–19 лет — 24,4 %, 20–24 года — 38,1 %, 25–29 лет — 19,5 %, 30–39 лет — 17,4 %, 40 лет и более — 0,6 %. Большую часть респонденток составили представительницы коренной национальности — калмычки (69,7 %), на долю русских приходилось 19,8 %, женщин других национальностей — 10,5 %, в том числе татарок — 8,0 %, казашек — 2,1 %. 72,1 % респонденток проживали в городах, 23,3 % — в сельской местности, 4,6 % — в других регионах России или были мигрантками.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Контрацептивное поведение тесно связано с сексуальным поведением. Анализ сексуального поведения обследованной группы женщин показал, что среди участвовавших в анкетировании 18,7 % были девственницами, в то время как 69,8 % имели опыт половой жизни, при этом 11,5 % не захотели отвечать на вопросы, касающиеся их сексуального поведения. Вполне естественно, что наибольшее число девственниц было в возрасте до 20 лет — 42,8 %, в возрастной группе 20–24 года не имели опыта половой жизни 20,2 % респонденток, в возрасте 25 лет и старше их число было весьма незначительно (1,4 %). Среди калмычек, ответивших на поставленный вопрос, девственницы составляли 24,4 %, среди русских — всего 4,5 %. Однако большее социальное значение для оценки сексуального поведения имеет факт наличия опыта половой жизни до вступления в брак. Анализ полученных ответов показал, что среди женщин, не состоявших на момент анкетирования и ранее в браке, опыт половой жизни имели $45,9 \pm 4,5$ из 100 респонденток, при этом среди калмычек этот показатель был значительно меньше, чем среди русских ($35,3 \pm 4,4$ против $73,3 \pm 9,6$ на 100; $t > 2$).

¹ Статья 16 Всеобщей декларации конференции ООН по правам человека (Тегеран, 1968).

² Статья 56 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Средний возраст начала половой жизни всех ответивших на этот вопрос был равен $18,6 \pm 0,1$ года. Русские женщины начинали половую жизнь раньше калмычек ($17,5 \pm 0,2$ против $19,0 \pm 0,2$; $t > 2$). При этом 29,3 из 100 женщин начали половую жизнь в возрасте до 18 лет, в том числе 4,2 из 100 в возрасте 14–15 лет, причем из 100 калмычек начали половую жизнь в возрасте до 18 лет всего $14,6 \pm 2,3$, в то время как из 100 русских — $50,8 \pm 6,2$ ($t > 2$). Сравнение среднего возраста начала половой жизни женщин, живущих в городах и в сельской местности, показало отсутствие статистически достоверной связи ($18,56 \pm 0,15$ против $19,01 \pm 0,37$; $t < 2$). Важно отметить, что за последние десять лет средний возраст начала половой жизни существенно снизился. Так, если у женщин, которым на момент анкетирования было меньше 20 лет, он составлял $17,0 \pm 0,2$ года, то у респонденток в возрасте 30 лет и старше — $19,3 \pm 0,3$ года ($t > 2$).

Таким образом, анализ сексуального поведения женщин Республики Калмыкия показал, что 57,2% из них начинали половую жизнь в возрасте до 20 лет, причем за истекшие десять лет средний возраст начала половой жизни значительно снизился. Почти половина (45,9%) начинали половую жизнь до вступления в брак. Калмычки, по сравнению с русскими женщинами, позже начинают половую жизнь и реже вступают в добрачные половые связи, что позволяет предположить, что во многих калмыцких семьях сохранилась традиционная воспитательная культура калмыков, при которой в ментальность калмычки с детства закладывались ценностно-нормативные представления калмыцкого народа, который к положительным качествам девушки-калмычки относил: целомудрие, скромность, стыдливость, вежливость, послушание, ум, честь, достоинство, благоразумие, признательность родителям [4]. В то же время в ряде калмыцких семей под влиянием кризисных явлений

в обществе стали исчезать веками сформировавшиеся нравственно-этические понятия о традиционном калмыцком воспитании девочки.

В обследованной группе женщин 50,4% в течение последнего года вели регулярную половую жизнь, 13,4% жили половой жизнью нерегулярно, у них лишь иногда были половые партнеры. Из всех сексуально активных женщин 29,8% от беременности не предохранялись. Чаще всего не предохранялись от беременности женщины, регулярно живущие половой жизнью (37,7%), в то время как среди женщин, лишь эпизодически вступающих в половые контакты, не предохранялись всего 8,0%.

Анализ данных официальной статистики по профилактике абортс показал [5], что частота использования ВМС женщинами Калмыкии в целом соответствует средним показателям по стране и составляет 119,8 (2014 год) на 1000 женщин фертильного возраста (РФ — 115,1) и значительно выше, чем в среднем по Южному федеральному округу (ЮФО — 76,2). В то же время частота использования гормональной контрацепции женщинами республики крайне низка и составляет 54,0 на 1000 женщин фертильного возраста, что в 2,3 раза ниже, чем в среднем по стране (127,6), и в 1,9 раза ниже, чем в среднем по ЮФО (103,3).

Проведенное анонимное анкетирование показало, что большинство пар, живущих половой жизнью и предохраняющихся от беременности, с этой целью чаще всего используют презерватив (74,2%), 13,5% женщин используют ВМС, 12,9% применяют оральную гормональную контрацепцию, 11,1% — прерванный половой акт, при этом 11,1% в течение последнего года использовали сразу несколько методов предохранения от беременности.

Анализ частоты использования основных видов контрацепции различными социальными группами (табл. 1) показал, что статистически достоверно ($t > 2$) чаще отдают предпочтение презервативу женщины в возрасте до 30 лет по сравнению с бо-

Таблица 1

Частота использования основных видов контрацепции женщинами различных социальных групп (на 100 живущих половой жизнью и предохраняющихся от беременности; $P \pm m$)

Социальная группа	Презерватив	ВМС	Оральная гормональная контрацепция
Возраст (лет):			
до 20	$88,0 \pm 6,6$	0	$12,0 \pm 6,6$
20–29	$82,6 \pm 3,9$	$8,7 \pm 2,9$	$10,8 \pm 3,2$
30 и более	$51,1 \pm 7,5$	$31,1 \pm 6,9$	$17,7 \pm 5,7$
Национальность:			
калмычки	$84,9 \pm 3,5$	$10,3 \pm 2,9$	$8,5 \pm 2,7$
русские	$62,2 \pm 8,1$	$13,5 \pm 5,7$	$27,0 \pm 7,4$
Место жительства:			
город	$73,4 \pm 4,1$	$13,3 \pm 3,2$	$15,9 \pm 3,4$
село	$81,1 \pm 6,5$	$10,8 \pm 5,1$	$2,7 \pm 2,7$

Таблица 2

Распределение женщин отдельных социальных групп по самооценке своих знаний в вопросах контрацепции (в % и средний балл)

Социальная группа	Оценка					Средний балл ($M \pm m$)
	5	4	3	2	итого	
Возраст (лет):						
до 20	13,7	47,5	23,7	15,1	100,0	$3,60 \pm 0,10$
20–29	31,0	48,0	16,5	4,5	100,0	$4,06 \pm 0,05$
30 и более	35,0	55,0	10,0	–	100,0	$4,25 \pm 0,08$
Национальность:						
калмычки	28,5	49,5	15,6	6,4	100,0	$4,00 \pm 0,05$
русские	30,9	45,6	20,6	2,9	100,0	$4,04 \pm 0,09$
Место жительства:						
город	29,2	52,4	12,2	6,2	100,0	$4,05 \pm 0,05$
село	21,8	42,3	30,7	5,2	100,0	$3,80 \pm 0,09$
Все группы	27,7	49,1	17,0	6,2	100,0	$3,98 \pm 0,04$

лее молодыми респондентками, а также калмычки по сравнению с русскими. Частота использования презерватива сельскими и городскими женщинами не имеет статистически значимых различий ($t < 2$).

Внутриматочная спираль считается оптимальным методом контрацепции для рожавших женщин, имеющих одного постоянного полового партнера и ведущих регулярную половую жизнь, в связи с чем этот метод чаще ($t > 2$) использовали респондентки в возрасте 30 лет и старше, среди которых больше тех, кто соответствует этим требованиям. Статистически достоверной разницы в частоте использования ВМС калмычками и русскими, а также женщинами, проживающими в городах и сельской местности, нами не установлено.

Как указывалось выше, женщины Калмыкии весьма редко используют гормональную контрацепцию. Очевидно, это связано с тем, что применение гормональной контрацепции должно быть рекомендовано гинекологом и требует периодических врачебных осмотров, проведения дополнительных обследований, то есть регулярного наблюдения в женской консультации, в то время как в республике амбулаторная гинекологическая помощь для многих женщин является труднодоступной. Именно с доступностью гинекологической помощи можно связать факт более частого использования гормональной контрацепции жительницами городов по сравнению с женщинами, проживающими в сельской местности ($t > 2$). Русские, по сравнению с калмычками, чаще используют гормональную контрацепцию ($t > 2$). С одной стороны, это можно объяснить тем, что среди русских женщин больше тех, кто проживает в городах, где более доступна амбулаторная гинекологическая помощь, а с другой стороны, более низкой медицинской активностью калмычек в решении вопросов контрацепции.

Наши предыдущие исследования [2], а также данные других авторов [1] показывают, что ни один из существующих сегодня методов контрацепции не гарантирует стопроцентного предохранения от нежелательной беременности. ВОЗ [6] отмечает, что надежность методов контрацепции зависит от того, насколько правильно они применяются. Помощь и поддержка со стороны специалиста нередко играют определяющую роль в обеспечении эффективного применения выбранного метода.

Проведенная самооценка женщинами своих знаний по вопросам контрацепции показала, что респондентки оценили свои знания в среднем на $3,98 \pm 0,04$ балла. При этом 27,7% посчитали свои знания отличными, 49,1% — хорошими, в то же время 17,0% оценили свои знания лишь как удовлетворительные, а 6,2% признались, что по вопросам контрацепции информированы плохо. Таким образом, можно заключить, что почти четверть женщин (23,2%) недостаточно полно или даже плохо информированы по вопросам контрацепции.

Самооценка знаний респондентками различных социальных групп показала (табл. 2), что хуже ($t > 2$) в вопросах контрацепции информированы женщины в возрасте до 20 лет по сравнению с женщинами более старших возрастных групп, а также жительницы сельской местности по сравнению с проживающими в городах. Статистически достоверной разницы в средней оценке своих знаний калмычками и русскими установить не удалось ($t < 2$).

Базовые сведения о контрацепции женщина должна получать в рамках сексуального (полового) просвещения. Однако дебаты о том, когда следует начинать половое просвещение, кто и где должен его проводить и следует ли его проводить вообще, ведутся с середины прошлого века и не закончились до сих пор. На сегодняшний день во многих странах пришли к выводу, что базовым сексуальным просве-

щением должна заниматься школа, причем делать это должен не врач, а специально подготовленный учитель. С сожалением можно констатировать, что в нашей стране до сих пор организованное сексуальное просвещение отсутствует. При этом не вызывает сомнения тот факт, что, если курс сексуального просвещения молодежи включает сведения о контрацепции, он резко уменьшает количество подростковых беременностей и абортов. В настоящее время неформальные сведения о контрацепции молодые люди могут получить от родителей, друзей, из СМИ, литературы, Интернета и других источников. Формальное половое просвещение проводится исключительно по инициативе равнодушных к этой проблеме энтузиастов в отдельных школах и некоторых других образовательных учреждениях в виде полного курса, иногда оно является одним из разделов курса биологии, курса здорового образа жизни или даже физической культуры, иногда в форме разовых лекций, бесед или факультативных курсов. Однако федеральный закон³, запретивший изображать и описывать действия сексуального характера детям в возрасте до 16 лет, затруднил проведение формального сексуального просвещения в школах.

Проведенное анкетирование показало, что основные сведения о контрацепции из формальных источников информации получили менее трети респонденток (32,5%), в том числе в школе — 27,7%, в женской консультации или от других врачей — 4,8%, в то время как большинство (50,8%) получили знания из неформальных источников: 17,9% — от матери или других родственников, 12,8% — из СМИ, 9,1% — от подруг, 6,7% — из Интернета, 4,3% — из книг, журналов, брошюр. При этом 16,7% не смогли или не захотели назвать источник информации. Статистически достоверно чаще ($t > 2$) получали основную информацию о контрацепции в школе женщины в возрасте 20 лет и старше по сравнению с женщинами в возрасте до 20 лет ($31,9 \pm 2,7$ против $15,4 \pm 3,8$ на 100), которые были вынуждены чаще получать информацию от матери или родственников ($24,1 \pm 4,5$ против $15,9 \pm 2,1$). Очевидно, это связано с тем, что в последние годы в рамках исполнения закона³ в школах стали сокращаться или даже закрываться существовавшие ранее немногочисленные программы полового просвещения. Статистически достоверных отличий в распределении женщин других социальных групп по основным источникам информации установить не удалось ($t < 2$).

³ Федеральный закон от 29.12.2010 № 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию».

Приведенные данные подтверждают низкую роль формального сексуального просвещения в получении информации о контрацепции, особенно среди молодых женщин. Весьма тревожным является тот факт, что лишь 4,8% женщин указали врачей в качестве основного источника информации о контрацепции, в то время как именно врач должен предоставить женщине сведения о преимуществах и недостатках методов, имеющихся в распоряжении и приемлемых для данной женщины, помочь выбрать именно тот метод контрацепции, который ей наиболее подходит, научить женщину и ее партнера использовать этот метод правильно, кроме того, применение некоторых средств контрацепции (гормональная контрацепция, ВМС) должно быть рекомендовано только врачом. Причем во всех выделенных социальных группах этот показатель не превышает 5,6%. Обращает на себя внимание тот факт, что никто из респонденток не назвал в качестве источника информации функционирующий в Элисте Республиканский центр планирования семьи и репродукции, что позволяет предположить, что данное учреждение самоустранилось от этой работы.

ВЫВОДЫ

1. Средний возраст начала половой жизни женщинами Республики Калмыкия составляет $18,6 \pm 0,1$ года, за истекшие десять лет он снизился с $19,3 \pm 0,3$ до $17,0 \pm 0,2$ года. Почти половина (45,9%) начинают половую жизнь до вступления в брак. Калмычки, по сравнению с русскими, позже начинают половую жизнь и реже вступают в добрые половые связи.
2. Из всех сексуально активных женщин 70,2% предохраняются от беременности, используя для этого презерватив (74,2%), ВМС (13,5%), оральную гормональную контрацепцию (12,9%), прерванный половой акт (11,1%). Чаще используют презерватив женщины в возрасте до 30 лет, а также калмычки, ВМС — женщины в возрасте 30 лет и старше, оральную гормональную контрацепцию — жительницы городов и русские женщины.
3. Свои знания по вопросам контрацепции женщины оценили в среднем на $3,98 \pm 0,04$ балла, при этом почти четверть (23,2%) полагали, что недостаточно полно или плохо информированы по этим вопросам. Хуже других информированы женщины в возрасте до 20 лет, а также жительницы сельской местности.
4. Основные сведения о контрацепции из формальных источников получили всего 32,5% женщин (в школе — 27,7%, от медицинских работни-

ков — 4,8%). Большинство (50,8%) получили эти знания из неформальных источников: 17,9% — от матери или других родственников, 12,8% — из СМИ, 9,1% — от подруг, 6,7% — из Интернета, 4,3% — из печатной продукции. В последние годы роль школы в информировании молодежи в этих вопросах значительно снизилась. Роль медицинских работников в информировании женщин по контрацепции крайне незначительна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джамбинова Т.Н. Воспитание девочек в калмыцкой народной педагогике: Автореф. дис. ... канд. пед. наук. — Чебоксары, 2004. [Dzhambinova TN. Vospitanie devochek v kalmytskoy narodnoy pedagogike [dissertation]. Cheboksary; 2004. (In Russ).]
2. Калачикова О.Н. Регулирование репродуктивного поведения населения. — Вологда: ИСЭРТ РАН; 2012. [Kalachikova ON. Regulirovanie reproduktivnogo povedeniya naseleniya. Vologda: ISERT RAN; 2012. (In Russ).]
3. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ. Доступен по: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/materinstvo2015>. [Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatelnost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiyskoy Federatsii. Sbornik FGBU "ZNII organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya" MZ RF. (In Russ).]
4. Планирование семьи: универсальное руководство для поставщиков услуг по планированию семьи». Балтимор/Женева: ЦИП и ВОЗ, 2007. [Planirovanie sem'i: universal'noe rukovodstvo dlya postavshchikov uslug po planirovaniyu sem'i». Baltimor/Zheneva: ZIP i VOZ; 2007. (In Russ).]
5. Юрьев В.К., Теблеев Ц.М., Пузырев В.Г. Особенности медико-социальной характеристики женщин, прерывающих беременность // Современные проблемы науки и образования: научный электронный журнал. — 2015. — № 5. Доступен по: <http://www.science-education.ru/128-22446> (дата обращения: 29.10.2015) [Yur'yev VK, Tebleev Ts., Puzyrev VG. Osobennosti mediko-sotsial'noy kharakteristiki zhen-shchin, preryvayushchikh beremennost'. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: nauchnyy elektronnyy zhurnal*. 2015;5. (In Russ).]
6. Юсупова А.Н. Аборты в России. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2004. [Yusupova AN. Aborty v Rossii. Moscow: GEOTAR-media; 2004. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Вадим Кузьмич Юрьев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общественного здоровья и здравоохранения. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: spbgpma-ozz@mail.ru.

Анатолий Гаврилович Сердюков — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом последипломного образования. ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agmaozz@mail.ru.

Церен Михайлович Теблеев — аспирант, кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом последипломного образования. ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agmaozz@mail.ru.

Виктор Геннадьевич Пузырев — канд. мед. наук, доцент, кафедра общественного здоровья и здравоохранения. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: spbgpma-ozz@mail.ru.

◆ Information about the authors

Vadim K. Iur'ev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Public Health and Health Care. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: spbgpma-ozz@mail.ru.

Anatolij G. Serdjukov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Public Health and Healthcare Management with the Course of Post-Graduate Education. Astrakhan State Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: agmaozz@mail.ru.

Ceren M. Tebleev — Postgraduate Student, Public Health and Healthcare Management with the Course of Post-Graduate Education. Astrakhan State Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: agmaozz@mail.ru.

Viktor G. Puzyrev — MD, PhD, Associate Professor, Department of Public Health and Health Care. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: spbgpma-ozz@mail.ru.

УВЕЛИЧЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ АНГИОГЕНЕЗА В ОБЛАСТИ МЕХАНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НЕОСКИН

© М.В. Константинова, А.Г. Васильев, Н.А. Верлов, М.Р. Артеменко

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 01.03.2016

Принята к печати: 10.06.2016

Резюме. Разнообразные кожные заменители в настоящее время стали шире использоваться наряду с другими современными методами лечения кожных ран, поскольку их применение снижает потребность в васкуляризации раны, увеличивает кожный компонент излеченной раны, уменьшает или удаляет ингибирующие факторы, уменьшает воспалительный процесс и способствует быстрому и безопасному закрытию раны, обеспечивая гибкость в тканевой репарации. Целью работы явилась оценка влияния кожного заменителя неоскин на интенсивность ангиогенеза и репарации раны в эксперименте на белых крысах. Моделирование раневого повреждения кожных покровов воспроизводили путем оперативного удаления кожного лоскута на участке площадью 4,9 см² в условиях общего обезболивания (общий золотильный наркоз). Лечение кожной раны производили путем наложения на область раны инновационного препарата неоскин (производитель — ООО «Транс-Технологии», Россия), представляющего собой трехмерную матрицу, состоящую из белков внеклеточного матрикса и мезенхимных клеток, на протяжении 14 суток. Определяли содержание в плазме крови крыс маркеров ангиогенеза: VEGF, NO, tPA и PAI-1 иммуноферментным методом. Анализ плотности сосудистой сети в области раневой поверхности производили гистологическим методом. Оценку плотности микроциркуляторного русла проводили на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, светооптическим методом на 50 полях зрения. Исследованная модель механического повреждения кожных покровов, не затрагивающего подлежащие органы и ткани, сопровождалась характерными для раневого процесса изменениями ангиогенеза. Наблюдалось транзитное снижение плотности микроциркуляторного русла в области раны и нарастание активности основных проангиогенных факторов, необходимых для репарации. Применение препарата неоскин для терапии повреждения кожи у крыс способствовало быстрой активации ангиогенеза и репарации раны.

Ключевые слова: кожные заменители; неоскин; заживление кожных ран; репарация раны; ангиогенез; проангиогенные факторы.

BOOSTING ANGIOGENESIS IN SKIN MECHANICAL TRAUMA AREA BY MEANS OF NEOSKIN SKIN-SUBSTITUTE PREPARATION

© M.V. Konstantinova, A.G. Vasiliev, N.A. Verlov, M.R. Artemenko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):85-91

Received: 01.03.2016

Accepted: 10.06.2016

Abstract. Various skin-replacements nowadays are widely used alongside other up-to-date methods for treatment of skin wounds for using this technique decreases the need for wound vascularization, increases the wound's skin component, decreases or completely removes inhibitory factors, decreases inflammatory process thus contributing to quick and safe wound's covering up ensuring tissue reparation flexibility. The goal of the study was to assess the influence of Neoskin skin-replacement upon angiogenesis and wound reparation intensity in experiment involving white rats. Skin wound was modeled by removing a 4,9 square mm skin flap by means of incision under general narcosis (Zoletil). The treatment of the wound included the application of innovation preparation Neoskin produced by "Trans-Technologies", Russia upon the skin wound for 14 days. The preparation Neoskin is a three-layer matrix consisting of extracellular matrix proteins and mesenchymal cells. Angiogenesis markers concentrations were determined in blood plasma by means of immune-enzyme assay (VEGF, NO, tPA and PAI-1). Vascular network density in the wound surface zone was determined by means of histological method in slides stained with hematoxylin-eosine with the aid of light-microscopy in 50 fields of vision. Skin mechanical trauma model not involving subjacent organs and tissues was accompanied by angiogenesis changes characteristic of wound

healing process. Transitory reduction of microcirculatory network density in the area of the wound and increasing activity of basic proangiogenic factors necessary for reparation took place. The use of Neoskin in the therapy of skin lesions in rats has contributed to fast activation of angiogenesis and wound healing.

Keywords: skin replacements; Neoskin; skin wound healing; wound reparation; angiogenesis; proangiogenic factors.

В основе современных методов лечения кожных ран лежат следующие принципы: профилактика и борьба с раневой инфекцией и интоксикацией, учет местной и общей реакции организма на травму и инфекцию раны, периодизация раневого процесса, индивидуализация больного, его возрастные и типологические особенности и, наконец, разработка и внедрение кожных заменителей. Исходя из разных классификаций, заживление раны включает три фазы: I — фаза воспаления; II — фаза регенерации; III — фаза реорганизации рубца [7, 13]. Для регенерации раны характерен сложный клеточный состав, который может служить прогностическим критерием оценки процесса заживления; особое место в этом процессе занимают тучные клетки. Эти клетки являются регуляторами не только сосудистых реакций в зоне травмы, но и иммунологических, защитных и репаративных процессов в ране [1, 3, 20]. Тучные клетки играют важную роль в механизмах развития восстановительных процессов в коже при раневом дефекте, что связывают с выделением противовоспалительных медиаторов [19].

Раневой процесс характеризуется сложными взаимодействиями тучных клеток с другими клеточными составляющими. Так, воспалительная фаза характеризуется трансформацией моноцитов в макрофаги, с которыми тучные клетки стимулируют процессы ангиогенеза, определяющие формирование грануляционной ткани. При регенераторном процессе наблюдается мобилизация всех клеточных компонентов, в том числе и тучных клеток, которые обеспечивают стимулирующее влияние на процессы заживления [8]. Способность тучных клеток продуцировать цитокинины и факторы роста (фибропластический фактор роста, трансформирующий фактор роста, васкулярный эндотелиальный фактор роста) определяет не только процессы ангиогенеза в зоне повреждения, но и привлечение в зону формирующегося рубца фибробластов [16, 22].

В настоящее время усиленно разрабатываются подходы к использованию стволовых клеток (СК) в клинической практике. Большое внимание уделяется разработкам, направленным на стимуляцию собственных взрослых СК, которые содержатся во многих органах и тканях организма [18]. Важную роль при регенерации кожи играют клетки стенок микрососудов. Микрососуды являются центрами клеточной пролиферации и дифференцировки [5].

Эндотелиоциты и перициты — основные источники новых клеточных элементов дермы, в частности фибробластов. Установлено, что стенка микрососудов служит нишей для резидентных СК ткани, обеспечивающих ее регенерацию [21]. С помощью микрососудов поставляются костномозговые стволовые клетки, участвующие в регенерации кожи [14].

Кожа взрослого человека содержит три различные субпопуляции фибробластов: фибробласты папиллярного, ретикулярного слоев дермы и ассоциированные с волосяными фолликулами. В зависимости от расположения в ткани и выполняемых функций они продуцируют проколлаген, фибронектин, гликозаминогликаны, гиалуроновую кислоту, проэластин, нидоген, ламинин, хондроитин-4-сульфат, тинасцин и др. При этом коллаген и эластин формируют волокнистый каркас ткани, гликозаминогликаны и гиалуроновая кислота составляют ее межклеточный матрикс, фибронектин отвечает за адгезию, подвижность, дифференцировку и взаимную ориентацию клеток в ткани [13]. Для лечения различных заболеваний кожи применяют как аллогенные, так и аутологичные фибробласты. При использовании аутологичных клеток исключен риск развития аллергических реакций, не возникает трудностей с поиском подходящих доноров, наблюдается длительный клинический эффект [4].

Заменители кожи — гетерогенная группа веществ, которые помогают во временном или постоянном закрытии многих типов ран. Хотя эти вещества не стали заменой для хирургической обработки или стандартных методов лечения, они предполагают альтернативы стандартным методам лечения, когда последние неэффективны. Заменители кожи предоставляют возможности для восстановления кожи методами, которые могут превосходить другие доступные методы, так как требуют меньшей васкуляризации раны, увеличивают кожный компонент излеченной раны, уменьшают или удаляют ингибирующие факторы, уменьшают воспалительный процесс и предоставляют быстрое и безопасное закрытие раны. Они также обеспечивают гибкость в тканевой репарации, что позволяет практикам использовать подход, напоминающий «восстановительный лифт», а не «лестницу». Практик может продвинуться вверх и вниз по «восстановительной лестнице» от крайностей вариантов покрытия, пропуская промежуточные этапы, если это необходимо.

Не существует идеальных кожных заменителей. Каждый вид продукта имеет свои преимущества и недостатки, которые переменны в зависимости от клинической картины. Разнообразие столь велико, что истинное сравнение всех продуктов лицом к лицу не представляется возможным.

Целью работы явилась оценка влияния кожных заменителей неоскин на интенсивность ангиогенеза и репарации раны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован 51 самец белых беспородных крыс массой 240–300 г, разведения Питомника лабораторных животных «Рапполово» РАМН. Моделирование раневого повреждения кожных покровов у крыс воспроизводили по В.А. Гинюк [2] путем оперативного удаления кожного лоскута на участке площадью 4,9 см² в условиях общего обезболивания (общий золепидовый наркоз). Для предотвращения преждевременного стягивания раны и ее эпителизации к предварительно вывернутым краям раневой поверхности пришивали пластмассовое кольцо диаметром 2,5 см с закрывающейся крышкой. Лечение производили путем наложения на область раны инновационного препарата неоскин (производитель — ООО «Транс-Технологии», Россия), представляющего собой трехмерную матрицу, состоящую из белков внеклеточного матрикса и мезенхимных клеток, на протяжении 14 суток.

Были выделены 3 экспериментальные группы:

- 1) «Контроль» ($n = 10$) — интактные животные;
- 2) «Повреждение» ($n = 22$) — животные, у которых производили оперативное удаление кожного лоскута и наблюдали течение раневого процесса;
- 3) «Неоскин» ($n = 19$) — животные, у которых производили оперативное удаление кожного лоскута и проводили лечение препаратом неоскин.

Оперированные животные содержались индивидуально, ограничений в питании и питьевом режиме не вводилось. На всем протяжении исследования в помещении, где содержались животные, ежедневно, периодически осуществлялся контроль параметров окружающей среды. Световой режим в помещении: 12 часов — свет, 12 часов — темнота. Учитывая суточные колебания основных физиологических и лабораторных показателей, все эксперименты с подопытными животными начинаются в первой половине дня (через час после начала «дневного периода») [15]. Температурный режим в помещении: 20–22 °С. Относительная влажность воздуха в помещении: 50–70%. Ежедневно подопытные животные осматривались, и в контроль-

ных точках исследования (3-и, 7-е и 10-е сутки от момента проведения операции) производили взятие биологического материала.

Взятие крови производили путем транскutánной пункции полостей сердца крысы под эфирным наркозом в вакуумные пробирки, содержащие К2-ЭДТА в качестве антикоагулянта в объеме 6 мл. Первичную обработку крови для получения плазмы для анализа производили вышеописанным методом [9]. Определяли содержание в плазме крови крыс основных маркеров ангиогенеза: сосудистого эндотелиального фактора (VEGF), монооксида азота (NO), тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) иммуноферментным методом при помощи коммерческих наборов в соответствии с инструкцией фирмы-производителя (Cusabio, Китай).

Анализ плотности сосудистой сети в области раневой поверхности производили гистологическим методом. Взятие фрагментов кожи производили с учетом необходимости представления в каждом образце участков раневой поверхности, близко расположенных и удаленных областей неповрежденной кожи. Биоптаты кожи фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине в течение 48 часов, дальнейшую обработку производили общепринятыми методами. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Оценку плотности микроциркуляционного русла проводили светооптическим методом на 50 полях зрения.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью пакета программ математической обработки данных SPSS. Данные представлены в виде $M \pm SEM$. Для проверки характера распределения применяли тест Колмогорова–Смирнова. Результаты оценивали, применяя критерий Стьюдента (нормальный характер распределения) и критерий Манна–Уитни (распределение, отличное от нормального). Статистически значимым уровнем считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных выявил характерные для репаративных процессов ран изменения ангиогенеза, согласующиеся с данными научной литературы [6, 10, 11, 17]. Результаты исследования динамики изменений плотности сосудистой сети в коже крыс представлены на рисунке 1.

Механическое повреждение кожных покровов крыс приводило к резкому уменьшению количества функционально активных сосудов микроциркуляторного русла. На 3-и сутки эксперимента это уменьшение у животных группы «Повреждение»

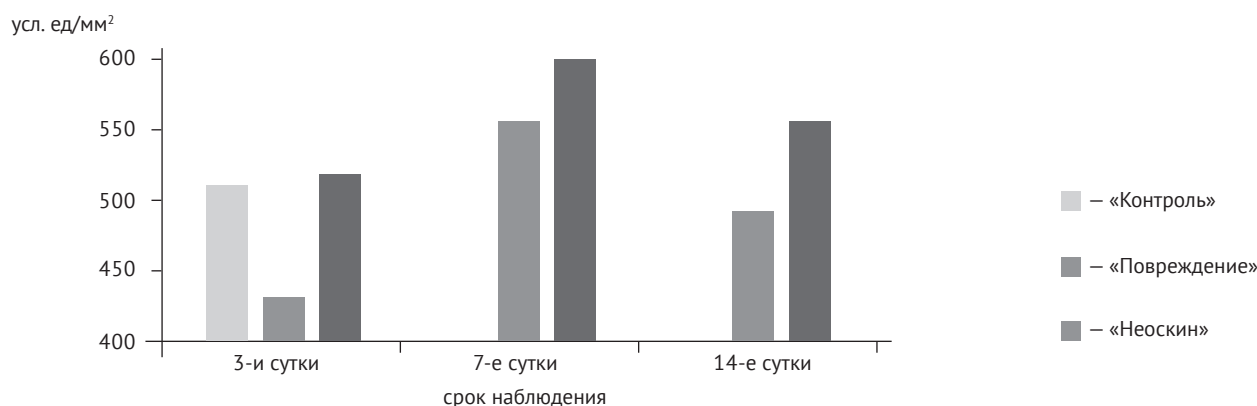


Рис. 1. Влияние препарата неоскин на динамику изменений плотности сосудов микроциркуляционного русла кожи крыс (область границы зоны повреждения и неизмененных тканей). Примечание: на 3-и сутки отличия группы «Повреждение» от группы «Контроль» достоверны ($p < 0,05$)

составило в среднем 18% ($p = 0,045$). В дальнейшем наблюдали быстрое восстановление плотности сосудов в коже крыс, достоверно не отличающейся от аналогичного показателя контрольной группы.

На фоне терапии раны препаратом неоскин не наблюдали уменьшения функционирующих кровеносных сосудов, что свидетельствует о достаточной перфузии в области репарации поврежденной кожи. На всем протяжении исследования этот показатель достоверно не отличался от контрольных показателей, незначительно превышая их (см. рис. 1).

Результаты анализа маркеров интенсивности ангиогенеза представлены в таблице 1.

Ангиогенез является неотъемлемым компонентом репаративного процесса в поврежденной коже. На 7-е сутки эксперимента у крыс группы «Повреждение» отмечалось значительное увеличение продукции VEGF (в 12,7 раза, $p = 0,039$) и tPA (в 1,8 раза, $p = 0,087$), что свидетельствует о нарастании митотического и локомоторного потенциала эндотелиоцитов и их функциональной активности.

Наращение среднего содержания VEGF в крови обследованных животных закономерно связано с увеличением на 7-е сутки количества особей с повышенным уровнем этого фактора роста (табл. 2). В качестве верхней границы нормы для VEGF нами был принят значение 100 пг/мл, уровень ниже 10 пг/мл рассматривали в качестве гипоэргического состояния [12]. Через две недели после моделирования кожной раны уровень VEGF у нелеченых крыс снизился до контрольных значений (табл. 1, 2).

Применение препарата неоскин для лечения поражения кожи приводило к увеличению концентрации VEGF в крови животных, значительно более выраженному по сравнению с крысами группы «Повреждение» и на всем протяжении исследования превышающему аналогичный показатель у интактных крыс (см. табл. 1, 2). К окончанию периода наблюдений (14-е сутки) содержание VEGF на фоне проводимого лечения оставалось высоким (превышало контрольные значения в 8,8 раза, $p = 0,002$, значения в группе «Повреждение» — в 7,4 раза, $p = 0,005$), что свидетельствует о значительном те-

Таблица 1

Влияние препарата неоскин на динамику маркеров активности ангиогенеза в крови крыс с механическим повреждением кожных покровов на различных стадиях патологического процесса ($M \pm SEM$)

Группа	Сутки	n	Исследуемые показатели			
			VEGF, пг/мл	NO, мкмоль/л	tPA, нг/мл	PAI-1, нг/мл
«Контроль»	0	10	$27,5 \pm 11,10$	$97,3 \pm 16,89$	$8,9 \pm 0,91$	$56,5 \pm 7,42$
«Повреждение»	3	8	$53,8 \pm 24,08$	$75,7 \pm 16,98$	$9,5 \pm 1,39$	$67,9 \pm 7,62$
	7	6	$349,0 \pm 116,10^*$	$73,6 \pm 26,37$	$15,8 \pm 3,38$	$69,6 \pm 5,71$
	14	8	$33,0 \pm 11,76$	$62,7 \pm 13,03$	$10,9 \pm 1,76$	$75,2 \pm 4,89$
«Неоскин»	3	6	$102,6 \pm 35,42^*$	$84,7 \pm 17,80$	$12,8 \pm 2,09$	$82,0 \pm 2,63^*$
	7	6	$498,3 \pm 138,01^*$	$55,4 \pm 19,72$	$19,7 \pm 3,78^*$	$70,5 \pm 4,50$
	14	7	$243,2 \pm 87,57^{**}$	$68,3 \pm 12,67$	$17,0 \pm 3,22^{**}$	$77,0 \pm 5,00$

n — объем выборки; * — отличия от группы «Контроль» достоверны ($p < 0,05$); ** — отличия от группы «Повреждение» достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 2

Влияние препарата неоскин на содержание VEGF в крови подопытных животных на различных стадиях патологического процесса ($M \pm SEM$)

Группы	Уровень VEGF	Период наблюдений (сутки)		
		3 <i>N</i> ; <i>n</i> ; %; [95 ДИ]	7 <i>N</i> ; <i>n</i> ; %; [95 ДИ]	14 <i>N</i> ; <i>n</i> ; %; [95 ДИ]
«Контроль»	> 100 пг/мл	10; 1; 10%; [0,25–44,50]		
	> 1000 пг/мл	нет		
	< 10 пг/мл	10; 1; 10%; [0,25–44,50]		
«Повреждение»	> 100 пг/мл	8; 2; 25%; [3,19–65,09]	6; 4; 67%; [22,28–95,67]	8; 1; 13%; [0,38–52,65]
	> 1000 пг/мл	нет	нет	нет
	< 10 пг/мл	8; 1; 13%; [0,38–52,65]	нет	8; 2; 25%; [3,19–65,09]
«Неоскин»	> 100 пг/мл	6; 2; 33%; [4,33–77,72]	6; 5; 83%; [35,88–99,58]	7; 4; 57%; [18,41–90,10]
	> 1000 пг/мл	нет	6; 1; 17%; [0,42–64,12]	нет
	< 10 пг/мл	нет	нет	нет

N — общий объем выборки в контрольной точке исследования; *n* — количество животных, уровень VEGF которых соответствует указанному диапазону; [95 ДИ] — доверительный интервал, 95 %

рапевтическом потенциале исследуемого препарата на используемой модели.

Анализ динамики содержания в крови подопытных животных NO и PAI-1 не выявил сколько-нибудь клинически значимых изменений, что можно объяснить высокой вариативностью этих показателей (см. табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Используемая модель механического повреждения кожных покровов, не затрагивающего подлежащие органы и ткани, сопровождается характерными для раневого процесса изменениями ангиогенеза. Наблюдается транзиторное снижение плотности микроциркуляторного русла в области раны и нарастание активности основных проангиогенных факторов — VEGF, tPA и NO, необходимых для репарации. Применение препарата неоскин для терапии повреждения кожи у крыс способствовало быстрой активации ангиогенеза и репарации раны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавришева Н.А., Ткаченко С.Б. Тучные клетки сердца в норме и при патологии // Кардиология. – 2003. – Т. 43. – № 6. – С. 59–65. [Gavrisheva NA, Tkachenko SB. Tuchnye kletki serdtsa v norme i pri patologii. *Kardiologiya*. 2003;43(6):59–65. (In Russ).]
2. Гинюк В.А. Методика моделирования острого местно-гноино-воспалительного процесса у лабораторных животных и проведения эксперимента по лечению полученных гнойных ран с помощью фоторегуляторной и фотодинамической терапии // Мед. журн. – 2009. – Т. 1. – С. 44–6. [Ginyuk VA. Metodika modelirovaniya ostrogo mestnogo gnoyno-vospalitel'nogo protsessa

u laboratornykh zhivotnykh i provedeniya eksperimenta po lecheniyu poluchennykh gnoynykh ran s pomoshch'yu fotoregulyatornoy i fotodinamicheskoy terapii. *Med. zhurn*. 2009;1:44–6. (In Russ).]

3. Жукова О.В., Потеекаев Н.Н., Стенько А.Г., и др. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – Т. 3. – № 4. – С. 4–9. [Zhukova OV, Potekaev NN, Sten'ko AG, et al. Patogenez i gistomorfologicheskie osobennosti rubtsovykh izmeneniy kozhi. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2009;3(4):4–9. (In Russ).]
4. Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С., и др. Дermalные фибробласты для лечения дефектов кожи // Клет. трансплантол. и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 4. – № 4. – С. 26–40. [Zorin VL, Zorina AI, Petrakova OS, et al. Dermal'nye fibroblasty dlya lecheniya defektov kozhi. *Klet. transplantol. i tkanevaya inzheneriya*. 2009;4(4):26–40. (In Russ).]
5. Колокольчикова Е.Г., Пальцын А.А., Щеголев А.И., и др. О пролиферативной активности адипоцитов в опухолях жировой ткани // Клет. технол. в биол. и мед. – 2005. – Т. 3. – С. 140–5. [Kolokol'chikova EG, Pal'tsyn AA, Shchegolev AI, et al. O proliferativnoy aktivnosti adipotsitov v opukholyakh zhirovoy tkani. *Klet. tekhnol. v biol. i med.* 2005;3:140–5. (In Russ).]
6. Константинова М.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 2. – С. 85–95. [Konstantinova MV, Khaytsev NV, Kravtsova AA, Balashov LD. Osnovnye problemy zazhivleniya ran i ispol'zovanie zameniteley kozhi. *Pediatr*. 2015;6(2):85–95. (In Russ).]

7. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. – М.: Медицина, 1981. – С. 688. [Kuzin MI, Kostyuchenok BM. Rany i ranevaya infektsiya. Moscow: Meditsina; 1981: 688. (In Russ).]
8. Мяделец О.Д., Суханов А.Ф. Взаимодействие тканевых базофилов и макрофагов в коже и лимфоузле крыс при воздействии общей глубокой гипотермии // Криобиология. – 1990. – Т. 4. – С. 19–22. [Myadelets OD, Sukhanov AF. Vzaimodeystvie tkanevykh bazofilov i makrofagov v kozhe i limfouzle krys pri vozdeystvii obshchey glubokoy gipotermii. *Kriobiologiya*. 1990;4:19–22. (In Russ).]
9. Трашков А.П., Васильев А.Г., Деметьева Е.А., и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 1. – № 33. – С. 148–53. [Trashkov AP, Vasil'yev AG, Dement'yeva EA, et al. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitii eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2011;1(33):148–53. (In Russ).]
10. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., и др. Анти-тромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. – 2012. – Т. 3. – № 2. – С. 3–19. [Trashkov AP, Vasil'yev AG, Tsygan NV, et al. Antitromboticheskaya terapiya v onkologii: sovremennoe sostoyanie problemy i nereshennyye voprosy. *Pediatr*. 2012;3(2):3–19. (In Russ).]
11. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 500–2. [Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiotogeneza i giperkoaglyatsii. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014;158(10):500–2. (In Russ).]
12. Трашков А.П., Панченко А.В., Кораблев Р.В., и др. Возрастная динамика маркеров ангиогенеза у трансгенных HER-2/NEU (FVB/N) мышей с высокой частотой развития аденокарцином молочной железы // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 4. – С. 642–6. [Trashkov AP, Panchenko AV, Korablev RV, et al. Vozrastnaya dinamika markerov angiogeneza u transgennykh HER-2/NEU (FVB/N) myshey s vysokoy chastotoy razvitiya adenokartsinom molochnoy zhelezy. *Voprosy onkologii*. 2015;61(4):642–6. (In Russ).]
13. Хрупкин В.И., Зубрицкий В.Ф., Ивашкин А.Н., и др. Дерматопластика раневых дефектов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 242. [Khрупкин VI, Zubritskiy VF, Ivashkin AN, et al. Dermatoplastika ranevykh defektov. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 242. (In Russ).]
14. Ярыгин К.Н. Роль резидентных и циркулирующих стволовых клеток в физиологической и репаративной регенерации // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2008. – Т. 1. – С. 2–8. [Yarygin KN. Rol' rezidentnykh i tsirkuliruyushchikh stvolovykh kletok v fiziologicheskoy i reparativnoy regeneratsii. *Patol. fiziol. i eksperim. terapiya*. 2008;1:2–8. (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. Entman ML, Youker KA, Frangogiannis N, et al. Is inflammation good for the ischemic heart-perspectives beyond the ordinary. *Z. Kardiol*. 2000, IX/82–IX/87;117(2):86–92.
17. Folberg R, Hendrix MJC, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *Am J Pathol*. 2000; 156:361–81. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64739-6.
18. Papathanasopoulos A, Giannoudis PV. Biological considerations of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells. *Injury*. 2008;39(S2):21–32. doi: 10.1016/S0020-1383(08)70012-3.
19. Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cell, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:486–94. doi: 10.1067/mai.2003.120.
20. Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachel, et al. Mast cell in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35: 1601–7. doi: 10.1016/S1357-2725(03)00208-5.
21. Shen Q, Wang Y, Kokovay E, et al. Adult SVZ stem cells lie in vascular niche: a quantitative analysis of niche cell-cell interactions. *Cell Stem Cell*. 2008;3:289–300. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.026.
22. Somasundaram P, Ren G, Nagan H, et al. Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts. *J Pathol*. 2005;205:102–11. doi: 10.1002/path.1690.

◆ Информация об авторах

Мария Валерьевна Константинова — ассистент, кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Chipoll@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Mariya V. Konstantinova — Assistant Professor, Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: Chipoll@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Андрей Глебович Васильев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avas7@mail.ru.

Николай Александрович Верлов — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет. E-mail: virlov@gmail.com.

Маргарита Радиевна Артеменко — кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shadow_ii@list.ru.

◆ Information about the authors

Andrey G. Vasiliev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: avas7@mail.ru.

Nikolai A. Verlov — MD, PhD, Senior researcher. St Petersburg National Research Academic University. E-mail: virlov@gmail.com.

Margarita R. Artyomenko — Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: shadow_ii@list.ru.

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗЯТИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ МОКРОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

© А.В. Орлов¹, В.Н. Ковалев¹, М.Н. Игнатьева¹, Л.А. Антипова¹, Е.А. Егорова¹, М.О. Волкова²

¹СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», Санкт-Петербург;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФБМА, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 12.02.2016

Принята к печати: 01.06.2016

Резюме. Своевременная диагностика инфекционного процесса у больных муковисцидозом является первостепенной задачей. Особенно это важно для своевременного лечения при первичном высеве *Ps. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*. Раннее лечение позволяет в большинстве случаев предупредить формирование хронической синегнойной инфекции. Это касается и повторных высевок *Ps. aeruginosa* после предшествующей эрадикации данной инфекции. Однако не во всех городах имеются лаборатории, достаточно оснащенные для качественного выполнения бактериологических анализов мокроты у пациентов с муковисцидозом, особенно для выделения *Ps. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*. В связи с этим актуален выбор метода сбора материала и способов его хранения и транспортировки в специализированные лаборатории. В 5 городах Северо-Западного региона России у 51 пациента с муковисцидозом проведены заборы мокроты с последующей ее доставкой и проведением посева в НИИДИ ФБМА России в Санкт-Петербурге. У 5 пациентов произведен забор откашливаемой мокроты, у 12 — индуцированной мокроты, у 24 — проводился смыв с задней стенки глотки, у 8 — мазок с задней стенки глотки, родители 2 пациентов принесли мокроту, которую дети откашливали дома накануне. В результате бактериологического исследования у 15 детей определенные патогены были выявлены впервые: стафилококк у 10 человек, синегнойная палочка — у 4 человек, ахромобактер — у 1 человека. Возбудители хорошо сохранялись при транспортировке образцов мокроты в специальной транспортной среде на холоде, что позволяет использовать бактериологические лаборатории крупных городов для проведения посевов мокроты пациентам из других регионов.

Ключевые слова: муковисцидоз; транспортировка мокроты; *Pseudomonas aeruginosa*; *Burkholderia cepacia*.

THE TECHNICAL ASPECTS OF COLLECTING AND TRANSPORTING THE SPUTUM CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

© A.V. Orlov¹, V.N. Kovalev¹, M.N. Ignat'eva¹, L.A. Antipova¹, E.A. Egorova¹, M.O. Volkova²

¹St Petersburg "Child hospital of St Olga", Saint Petersburg, Russia;

²Science Research Institute of Children's Infection of FBMA of Russia, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatrician (St. Petersburg), 2016;7(2):92-95

Received: 12.02.2016

Accepted: 01.06.2016

Abstract. Timely diagnosis of infection in cystic fibrosis patients is a major aim. This is especially important for timely treatment in primary seed *Ps. aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. Early treatment allows in most cases to prevent the formation of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. This also applies to re-sowing *Ps. aeruginosa* after the previous eradication. However, not all cities and small towns have laboratories equipped sufficiently to do bacteriological analysis of cystic fibrosis patients sputum, especially for the allocation of *Ps. aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. In this regard, the choice of methods of collecting material and its storage and transportation to specialized laboratories is very relevant. In 5 cities of the North-West region of Russia in 51 patients with cystic fibrosis conducted fences sputum and its subsequent delivery and carrying out of sowing in NIIDA FMBA of Russia in St Petersburg. Five patients extract sputum by coughing, 12 — induced sputum, 24 — were held flush with the posterior wall of the pharynx, 8 — swab from posterior pharyngeal wall, the parents of 2 patients brought the sputum coughed in previous day at house. As the result of bacteriologic test in 15 children certain pathogens were detected for the first time: *Staphylococcus* in 10 patients, *Pseudomonas aeruginosa* in 4 patients, *Achromobacter* in 1 person. Pathogens are well preserved during transportation of specimens to the laboratory in transport medium in the cold, which allows the use of bacteriological laboratories of large cities for carrying out sputum cultures of patients from other regions.

Keywords: cystic fibrosis; sputum transporting; *Pseudomonas aeruginosa*; *Burkholderia cepacia*.

Муковисцидоз (МВ) — кистозный фиброз поджелудочной железы — часто встречающееся генетически детерминированное заболевание, характеризуется поражением всех экзокринных желез жизненно важных органов и систем организма, отличается выраженной генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом, наследуется по аутосомно-рецессивному типу [1, 2].

Наряду с распространенным поражением экзокринных желез для МВ характерны кистозное перерождение поджелудочной железы (ПЖ) и поражение желез кишечника и дыхательной системы из-за закупорки их выводящих протоков вязким секретом, возникающим вследствие изменения функций хлорных каналов мембран эпителиальных клеток [1, 2, 4].

При муковисцидозе в той или иной степени вовлекается в патологический процесс весь организм, но в большей степени — органы дыхания, пищеварительный тракт, печень, поджелудочная железа, желчные пути, потовые железы и половые органы (особенно у лиц мужского пола). Ведущим в клинической картине МВ является поражение двух систем организма: бронхолегочной и пищеварительной, степень нарушения деятельности которых определяет исход заболевания [1, 2].

С рождения больные муковисцидозом предрасположены к развитию бактериальной инфекции дыхательных путей. В ее основе лежит затрудненная эвакуация из бронхиального дерева характерного для МВ густого вязкого секрета. Вирусная инфекция повышает риск и ускоряет развитие бактериальной инфекции [3].

Спектр бактериальных патогенов при МВ с возрастом больного постепенно расширяется. На первых годах жизни при инфицировании бронхиального дерева в посевах мокроты выявляется пневмококк, затем развивается стафилококковая, а в последующем респираторная инфекция, обусловленная *H. influenzae* и *Ps. aeruginosa*. В последнее время возросла роль анаэробов и *Burkholderia cepacia*, при обсеменении которыми значительно осложняется терапия МВ [1–4]. В разных клинических центрах больные МВ дети с хронической синегнойной инфекцией составляют от 15 до 50% всех пациентов. Среди взрослых более половины больных имеют хроническую синегнойную инфекцию, утяжеляющую течение заболевания и приводящую к увеличению затрат на лечение. Применяемые в настоящее время различные режимы оральной, ингаляционной и внутривенной антибактериальной терапии могут предупредить или задержать развитие хронической инфекции дыхательных путей, вызванной синегнойной палочкой.

Своевременная диагностика инфекционного процесса у больных муковисцидозом является первостепенной задачей. Особенно это важно для своевремен-

ного лечения при первичном высеве *Ps. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*. Раннее лечение позволяет в большинстве случаев предупредить формирование хронической синегнойной инфекции [1, 2, 4]. Это касается и повторных высевов *Ps. aeruginosa* после предшествующей эрадикации данной инфекции. Однако не во всех городах имеются лаборатории, достаточно оснащенные для качественного выполнения бактериологических анализов мокроты у пациентов с муковисцидозом, особенно для выделения *Ps. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*. В связи с этим актуален выбор метода сбора материала и способов его хранения и транспортировки в специализированные лаборатории.

Целью работы явилось изучение возможности выполнения эффективных посевов мокроты больных муковисцидозом при доставке ее в сертифицированную бактериологическую лабораторию крупного города из отдаленных регионов в течение двух дней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 51 пациента с муковисцидозом в 5 городах (Мурманск, Петрозаводск, Псков, Вологда, Калининград) были проведены заборы мокроты, которые доставили для исследования в бактериологическую лабораторию ФГБУ НИИДИ ФМБА России в Санкт-Петербурге. У 5 пациентов произведен забор откашливаемой мокроты, у 12 — индуцированной мокроты, у 24 — проводился смыв с задней стенки глотки, у 8 — мазок с задней стенки глотки, родители 2 пациентов принесли мокроту, которую дети откашливали дома накануне.

Согласно методическим указаниям МУ 4.2.2039-05¹, введенным в действие 01.07.2006, забор материала проводился натошак после полоскания рта кипяченой водой в асептических условиях в стерильные контейнеры. Мазок из зева проводили с использованием шпателя стерильным тампоном (миндалины, небные дужки, задняя стенка глотки), не касаясь щек, языка, десен и губ. Смыв с задней стенки глотки брали в виде аспирата в стерильный контейнер после инстилляций 2 мл стерильного физиологического раствора в глотку². Индуцированную мокроту получали после ингаляции 10–20–30 мл 5% раствора NaCl через ингалятор Омрон U-17. Перед ингаляцией первой порции раствора пациент получал ингаляцию беродуала (15 капель). Откашливаемую самостоятельно мокроту (без индуцирования гипер-

¹ Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания МУ 4.2.2039-05. Утверждены 23.12.2005. Введены в действие 01.07.2006. Раздел 3.

² Там же. Раздел 6.5.

тоническим раствором) также собирали в стерильные контейнеры³. После сбора мокроту с помощью стерильного тампона помещали в специальную транспортную среду: ESwab Collection and Transport System, которая должна была сохранять бактерии в течение 5 дней при комнатной температуре или 7 дней при температуре +40 °С.

Образцы мокроты собирались сотрудниками ДГБ Св. Ольги в каждом городе в субботу или в воскресенье, а утром в понедельник доставлялись в лабораторию ФГБУ НИИДИ ФМБА России в Санкт-Петербурге. Хранение образцов проводилось во время первой поездки (в Мурманск) при комнатной температуре, а в последующие поездки — в сумке-холодильнике⁴.

В бактериологической лаборатории ФГБУ НИИДИ ФМБА России исследование мокроты включало предварительную микроскопию мазков клинического материала, окрашенных по Граму, и культуральный посев. При помощи бактериоскопии мазков мокроты оценивали количество полиморфноядерных лейкоцитов, эпителиальных клеток, а также грамположительных и/или грамотрицательных кокков и/или палочек. Бактериологический посев мокроты производили стандартным полуколичественным методом, число микроорганизмов определяли в 1 мл исследуемого материала. Для бактериологического посева мокроты использовали различные стандартные питательные среды. Для выявления «прихотливых» микроорганизмов, таких как пневмококк, менингококк и др., непосредственно перед посевом в лаборатории готовили кровяной агар на основе колумбийского агара (bioMérieux, Франция) с добавлением 5% донорской эритроцитарной массы и 10% лошадиной сыворотки. Микроорганизмы рода *Haemophilus* выращивали на шоколадном агаре с ростовыми добавками Poly Vitec (bioMérieux, Франция). При посеве мокроты на шоколадный агар для селекции гемофилов, устойчивых к бацитрацину, использовали диски с бацитрацином 10 ЕД (НИИ им. Пастера). Посев клинического материала с целью выявления представителей семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (*P. aeruginosa*, *B. ceracia* и др.) осуществлялся на агар Мак-Конки (bioMérieux), агар Эндо (Микроген, Москва), для выделения *S. aureus* — на маннитол-солевой агар (bioMérieux, Франция). Для обнаружения патогенных грибов использовали агар Сабуро (НИЦФ). Инкубация кровяных и шоколадных чашек

проводилась в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ (3–7%) при температуре 36 °С в течение 24 часов.

Идентификация пневмококков осуществлялась на основе характерной морфологии колоний на кровяном агаре, наличия α-гемолиза, чувствительности к оптохину (bioMérieux, Франция), лизиса в присутствии солей желчных кислот с 10% раствором дезоксихолата натрия (Sigma, США). Идентификация микроорганизмов осуществлялась на MALDI-Tof MS Biotyper Microflex LT (Bruker Inc., Germany).

Чувствительность выделенных патогенов к антибактериальным препаратам определяли на агаре Мюллера–Хинтона (bioMérieux, Франция) диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями EUCAST: Breakpoint table v5.02015. Для оценки антибиотикочувствительности *Streptococcus pneumoniae* использовали 5% кровяной агар на основе агара Мюллера–Хинтона. Для определения чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам проводили скрининг с диском, содержащим 1 мкг оксациллина, что позволяло разделить микроорганизмы на чувствительные и устойчивые к бета-лактамам. Для устойчивых штаммов *Streptococcus pneumoniae* чувствительность определяли методом серийных микроразведений. У штаммов *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* определяли чувствительность к ампициллину диско-диффузионным методом на шоколадном агаре и проводили тест на продукцию бета-лактамаз с нитроцефином (цефиназой). Для выявления метициллинрезистентного штамма *S. aureus* (MRSA) использовали скрининговый метод определения чувствительности к оксациллину (1 мкг) или цефокситину (30 мкг) (НИИ им. Пастера). Набор необходимых антибиотиков, учет и интерпретацию размеров зоны ингибции роста исследуемого микроорганизма вокруг диска с антибиотиком определяли в соответствии с рекомендациями EUCAST.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 5 пробах из 11 (первая поездка в Мурманск), т. е. почти в половине случаев, при хранении образцов при комнатной температуре в посеве не было выявлено патогенов. Во всех следующих поездках образцы мокроты после сбора помещали в холодильник и транспортировали в сумке-холодильнике.

При последующих поездках, когда образцы мокроты с транспортной средой хранились в холодильнике, во всех пробах определялись разнообразные бактерии. Не обнаружено преимуществ по высеваемости синегнойной палочки при получении индуцированной мокроты в сравнении со смывами с задней стенки глотки. В обоих случаях, когда родители принесли собранную накануне мокроту,

³ Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. МУ 4.2.2039-05. (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 23.12.2005). Раздел 6.5.2.1.

⁴ Там же. Раздел 4.

не получено высева стафилококка и синегнойной палочки (в предыдущих посевах они выделялись).

При проведении посевов мокроты пациентов с муковисцидозом в бактериологической лаборатории ФГБУ НИИДИ ФМБА у 15 человек отдельные микроорганизмы были выявлены впервые: *Staphylococcus aureus* (у 10 чел.), *Pseudomonas aeruginosa* (у 4 чел.), *Achromobacter xylosoxidans* (у 1 чел.).

У пациентов из всех городов, которые периодически лечились в центрах Москвы, Санкт-Петербурга и Ярославля, в 2 раза чаще выделяли синегнойную палочку — 6 случаев из 19 (31%) — в сравнении с пациентами, которые лечились в своем регионе, — 5 случаев из 32 (15%; $p = 0,323$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, можно говорить о тенденции, правомерность которой подтверждают следующие данные. Пациенты в городах, где нет оформленных центров муковисцидоза — Мурманск, Псков, Петрозаводск, госпитализировались реже, и у них реже выделяли *Pseudomonas aeruginosa*, который высевали статистически значимо чаще у регулярно госпитализируемых пациентов в тех городах, где есть оформленный центр муковисцидоза: 1 человек из 23 (4%) против 9 человек из 28 (32%; $p = 0,0443$).

ВЫВОДЫ

1. Транспортировка образцов мокроты в течение 2 суток возможна с использованием специальной транспортной среды и при хранении образцов мокроты в холодильнике (сумке-холодильнике).

Эта методика может использоваться при отсутствии сертифицированной лаборатории в регионе проживания больного муковисцидозом.

2. С учетом большей частоты выделения синегнойной палочки у часто госпитализируемых пациентов в регионах с оформленными центрами муковисцидоза для этих регионов актуальны рекомендации по более тщательной профилактике перекрестной инфекции в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муковисцидоз / Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. — М.: Медпрактика-М, 2014. [Mukovistsidoz. Ed by N.I. Kapranova, N.Yu. Kashirskoy. Moscow: Medpraktika-M; 2014. (In Russ).]
2. Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Шадрин Д.И. Муковисцидоз (Клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация). — СПб.: Издание СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. [Orlov AV, Simonova OI, Roslavytseva EA, Shadrin DI. Mukovistsidoz (Klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie, reabilitatsiya, dispanserizatsiya). St Petersburg: Izdanie SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2014. (In Russ).]
3. Рекомендации по профилактике инфекций у больных муковисцидозом. Информация для специалистов / Перевод на русский язык. — М.: Практика, 2010. [Rekomendatsii po profilaktike infektsiy u bol'nykh mukovistsidozom. Informatsiya dlya spetsialistov. Moscow: Praktika; 2010. (In Russ).]
4. Cystic Fibrosis. Edited by Marcus A. Mall and J. Stuart Elborn. ERS monograph; 2014.

◆ Информация об авторах

Александр Владимирович Орлов — канд. мед. наук, доцент, заведующий, инфекционно-боксированное отделение № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: orlovcf@rambler.ru.

Виктор Николаевич Ковалев — канд. мед. наук, врач-педиатр, инфекционно-боксированное отделение № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: kovalevpma2009@rambler.ru.

Марина Николаевна Игнатьева — врач-педиатр, инфекционно-боксированное отделение № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: sinc.mariya@mail.ru.

Любовь Анатольевна Антипова — врач-педиатр, инфекционно-боксированное отделение № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: twolusu@mail.ru.

Екатерина Андреевна Егорова — медицинская сестра, приемное отделение. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: Egorova-Ekat@mail.ru.

Марина Олеговна Волкова — канд. мед. наук, врач-бактериолог. ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФБМА России. E-mail: mwolkowa@mail.ru.

◆ Information about the authors

Aleksandr V. Orlov — MD, PhD, Associate Professor, Head, Infectious Boxed Department No 3. Saint Petersburg "Child Hospital of St Olga". E-mail: orlovcf@rambler.ru.

Viktor N. Kovalev — MD, PhD, Pediatrician, Infectious Boxed Department No 3. Saint Petersburg "Child Hospital of St Olga". E-mail: kovalevpma2009@rambler.ru.

Marina N. Ignatieva — Pediatrician, Infectious Boxed Department No 3. Saint Petersburg "Child Hospital of St Olga". E-mail: sinc.mariya@mail.ru.

Lubov A. Antipova — Pediatrician, Infectious Boxed Department No 3. Saint Petersburg "Child Hospital of St Olga". E-mail: twolusu@mail.ru.

Ekaterina A. Egorova — Nurse, Admission Department. Saint Petersburg "Child Hospital of St Olga". E-mail: Egorova-Ekat@mail.ru.

Marina O. Volkova — MD, PhD, bacteriologist. FSBI "Scientific-Research Institute of Children's Infection" of FBMA of Russia. E-mail: mwolkowa@mail.ru.



МОБИЛИЗАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

© М.С. Моталкина, С.А. Кулева, С.М. Алексеев, И.С. Зюзгин, Л.В. Филатова, А.С. Жабина,
А.А. Рязанкина, А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова

ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России

Поступила в редакцию: 10.02.2016

Принята к печати: 05.03.2016

Резюме. Данная статья отражает основные этапы развития высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток как эффективного метода лечения различных гематологических, онкологических и наследственных заболеваний. Описывает ступени от момента открытия «стволовых кроветворных клеток» А.А. Максимовым до разработки современных режимов мобилизации их в периферическую кровь. Отражает основные механизмы воздействия различных групп препаратов на сложный биохимический каскад тесного взаимодействия гемопоэтических клеток с микроокружением костного мозга, который в итоге определяет дальнейшую их судьбу и приводит к выходу стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь. Однако, несмотря на современные подходы к улучшению способов заготовки стволовых кроветворных клеток, существует определенный процент пациентов, у которых невозможно собрать адекватное для быстрого восстановления гемопоэза после высокодозной химиотерапии количество клеток. Этот процент варьирует, по разным литературным источникам, от 5 до 40. Поэтому разработка и применение новых препаратов, ростовых факторов и цитокинов, которые позволили бы преодолеть проблему плохой мобилизации, является актуальным вопросом современной медицины. В статье приведены данные об использовании нового мобилизующего агента плериксафора, применение которого в практической деятельности улучшает процесс успешной мобилизации на 40 %. Изучение его сочетанного действия с различными ростовыми факторами, в том числе пегилированным филграстимом, является перспективным направлением, так как может стать хорошей опцией у пациентов с плохой мобилизационной активностью, у которых предыдущие режимы мобилизации оказались малоэффективными.

Ключевые слова: стволовые кроветворные клетки; мобилизация стволовых кроветворных клеток; высокодозная химиотерапия; плериксафор.

MOBILIZATION OF STEM CELL: PAST, PRESENT AND FUTURE

© M.S. Motalkina, S.A. Kulyova, S.M. Alexeev, I.S. Zuzgin, L.V. Filatova, A.S. Zhabina,
A.S. Artemyeva, A.A. Rjazankina, T.Yu. Semiglazova

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):96-103

Received: 10.02.2016

Accepted: 05.03.2016

Abstract. This article reflects the main stages of development of high-dose chemotherapy with autologous stem cell as an effective method of treatment of various hematological, oncological and hereditary diseases. It describes the development of the research beginning with the discovery of the stem cells by A.A. Maksimov to the contemporary ways to elaborate them into blood; it reflects the basic mechanisms of action of different groups of drugs on complex biochemical

cascades close interaction with hematopoietic cells of the bone marrow microenvironment, which, in turn, determines their further destiny and lead to a loss of hematopoietic stem cells in peripheral blood. However, in spite of the current approaches to improve ways of harvesting stem cell, there is a certain percentage of patients in whom it is impossible to collect adequate for quick recovery of hematopoiesis after high-dose chemotherapy number of cells. This percentage will vary according to various literature sources, 5 to 40 %. Therefore, the development and application of new drugs, growth factors and cytokines, which would overcome the problem of poor mobilization is an important issue in modern medicine. The article presents data on the use of a new mobilizing agent plerixafor, the use of which in practice improves the successful mobilization of 40 %. The study of its combined action of various growth factors, including pegylated filgrastim, is a promising direction, because can be a good option for patients with poor mobilization activity for which the previous regimen mobilization proved ineffective. The research of plerixafor interacting with various growth factors including pegylated filgrastim is considered to be the most promising direction. This method is believed to help patients with low mobilizing activity where all other means have failed to improve it.

Keywords: hematopoietic stem cells; hematopoietic stem cells mobilization; high-dose chemotherapy; plerixafor.

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток является эффективным методом лечения различных гематологических, онкологических и наследственных заболеваний. Терапевтический смысл ВДХТ заключается в наличии логарифмической зависимости между дозой препаратов и противоопухолевым эффектом. Использование химиопрепаратов в дозах, во много раз превышающих стандартные, позволяет преодолеть как первичную, так и приобретенную резистентность к цитостатикам и является общепризнанной практикой лечения больных онкогематологическими заболеваниями [1].

Однако интенсификация химиотерапии (ХТ) приводит к выраженному миелоаблативному эффекту, сопровождающемуся тяжелой гематологической токсичностью, инфекционными и геморрагическими осложнениями. Одним из способов предупреждения неблагоприятных последствий агрессивной ХТ является укорочение периода постцитостатической цитопении посредством инфузии стволовых кроветворных клеток (СКК), т. е. проведение трансплантации СКК.

Прошлое. История развития представлений о стволовых клетках крови. Начало XX в. ознаменовалось развитием мировой науки в области клеточной биологии, гистологии и эмбриологии. В это время известный русский ученый А.А. Максимов выдвинул гипотезу о существовании в организме человека клеток, дающих начало всем остальным клеточным элементам крови, — стволовых клеток [17]. Его работы во многом предопределили основные направления развития мировой науки в области клеточной биологии.

В начале 1960-х гг. в Колумбийском университете в Куперстауне (Нью-Йорк) и в университете Вашингтона (школа медицины в Сиэтле) впервые началось изучение использования аутологичной и аллогенной трансплантации кроветворных кле-

ток у облученных животных. В середине 1970-х гг. стволовые клетки периферической крови характеризовались как клетки с низким пролиферативным индексом и с ограниченной способностью к самообновлению. Были даже неудачные попытки переливания реципиентам мононуклеарных клеток, полученных с помощью лейкоафереза. Первые успехи в трансплантации периферических стволовых клеток связаны с развитием криогенных технологий, позволяющих консервировать стволовые клетки до получения нужного объема. В 1981 г. в Великобритании (Hammersmith Hospital, Лондон) аферез и технологии криоконсервирования стволовых клеток были успешно применены у пациента с хроническим миелолейкозом. Благодаря этой процедуре впервые удалось достаточно быстро восстановить показатели крови. Прошло еще 5 лет, прежде чем в Гейдельбергском университете (Германия) началось применение трансплантации периферических стволовых клеток после миелоаблативной химио- и радиотерапии лимфомы Беркитта. Спустя двадцать пять лет этот пациент остается в полной ремиссии с нормальным лимфогемопоэзом. В 1986 г. исследовательскими группами из университета штата Небраска, 18 больниц Haut Leveque в Бордо (Франция) и королевского госпиталя Аделаиды (Австралия) были проведены анализы успешных трансплантаций периферических стволовых клеток. Во всех этих случаях стволовые клетки были собраны путем нескольких сеансов афереза на стабильном кроветворении без использования для мобилизации гемопоэтических ростовых факторов.

Следующие годы были посвящены разработкам методик по увеличению концентрации стволовых клеток при лейкоаферезе. Одна из методик была основана на восстановлении гемопоэза после немиелотоксичной химиотерапии с краткосрочной миелосупрессией, другая — на увеличении концентрации стволовых клеток на фоне использования гемопоэтических факторов роста.

Первично колониестимулирующие факторы (КСФ) начали применяться с целью восстановления гемопоэза после цитостатической терапии. Позднее стало очевидным, что ростовые факторы могут мобилизовывать предшественники гемопоэтических клеток CD34⁺ из костного мозга в русло периферической крови. В 1988 г. исследователи Онкологического института Даны Фарбер в Бостоне (Массачусетс, США) и Королевской мельбурнской больницы (Австралия) опубликовали результаты использования гранулоцитарно-макрофагального (ГМ) и гранулоцитарного (Г) колониестимулирующих факторов, которые применялись для мобилизации стволовых клеток из костного мозга, это позволило повысить концентрацию стволовых клеток в 60 и 100 раз соответственно. С середины 90-х гг. две методики получения стволовых клеток из периферической крови, а именно химиомобилизация и/или Г-КСФ, полностью заменили миелоэкспфузии.

Настоящее. *Современные представления о высокодозной химиотерапии.* Активное применение стволовых кроветворных клеток в клинической практике изменило традиционный взгляд на лечение целого ряда заболеваний. Способность этих клеток к самовоспроизводству и переходу в клетки 250–350 различных тканей и органов определило успешное их использование в терапии, трансплантологии, онкогематологии и других сферах медицины.

Возможность применения метода ВДХТ ограничивается количеством и качеством гемопоэтического материала, используемого при трансплантации. До настоящего времени нет единого мнения о количестве (дозе) стволовых кроветворных клеток, необходимых для успешной трансплантации. Минимальной для приживания трансплантата является доза 2×10^6 CD34⁺-клеток/кг [20], оптимальной — $4\text{--}6 \times 10^6$ клеток/кг. Трансплантация большего количества CD34⁺-клеток увеличивает вероятность быстрого восстановления кроветворения, в том числе и тромбоцитарного звена. Применение меньшего количества стволовых клеток также сопровождается восстановлением кроветворения, однако это происходит в более отдаленные сроки, следовательно, увеличивается потребность в компонентной гемотерапии, назначении антибактериальных и противогрибковых препаратов.

Трансплантация стволовых кроветворных клеток после курса высокодозной химиотерапии не позволяет полностью избежать периода глубокой нейтропении и тромбоцитопении. Это объясняется необходимостью миграции реинфузированных стволовых кроветворных клеток в костномозговое пространство «ниши» и установления связей со стромальными клетками [21]. Подобные процессы занимают

несколько дней, после чего цитокины и факторы пролиферации, синтезируемые клетками стромы костного мозга, стимулируют клеточную пролиферацию и дифференцировку. На длительность этого процесса, помимо количества стволовых кроветворных клеток, также влияет их зрелость.

На сегодняшний день существуют различные способы получения гемопоэтических стволовых клеток. Исторически основным источником их получения являлся костный мозг. Заготовка производилась путем множественных пункций подвздошных костей. Необходимость в общей анестезии, послеоперационный болевой синдром, возможность контаминации трансплантата при поражении костного мозга опухолевым процессом являются недостатками этого метода. В настоящее время в качестве основного источника получения СКК используется периферическая кровь. Ежегодно в мире проводят более 35 000 аутологичных трансплантаций, из них в 95 % случаев используют гемопоэтические стволовые клетки из периферической крови [6]. В этом случае трансплантат представлен как ранними, так и более зрелыми формами. Ранние обеспечивают стабильность восстановления гемопоэза, а зрелые способны к быстрой дифференцировке в форменные элементы крови [14]. Процедура сбора клеток периферической крови может быть повторной, что обеспечивает возможность получать их в большем количестве, чем из костного мозга. Использование СКК, а также колониестимулирующих факторов (Г-КСФ и ГМ-КСФ, эритропоэтина и тромбопоэтина), ускоряющих созревание клеток крови, позволяет восстанавливать гемопоэз в минимальные сроки, что в свою очередь приводит к снижению риска инфекционных и геморрагических осложнений.

Применение Г-КСФ (филграстим, ленограстим, пегфилграстим) — единственный одобренный в Европе способ мобилизации, использующийся как в детской, так и во взрослой практике. По данным разных авторов, от 80 до 90 % аутологичных трансплантаций стволовых клеток сопровождаются мобилизациями CD34⁺-клеток с помощью или цитокино-, или химиоцитокиномобилизаций. Оптимальными дозами для непегилированных (стандартных) Г-КСФ являются 10 мкг/кг массы тела, в некоторых исследованиях для увеличения концентрации стволовых клеток в периферической крови практикуется повышение дозы до 32 мкг/кг массы тела. Лейкоаферез начинается с 4-го дня использования цитокинов и продолжается до последнего дня применения. В среднем требуется от 2 до 5 сеансов афереза. Использование пегилированных форм Г-КСФ (пегфилграстим) позволяет сократить число лейкоаферезов до минимума. Основной мо-

билизирующий механизм Г-КСФ заключается в том, что он увеличивает количество нейтрофилов, протеазы которых (катепсин G и эластаза) расщепляют молекулы адгезии (SDF-1/stromal cell derived factor-1 — стромальный фактор роста 1-го типа, CXCR4/C-X-C chemokine receptor type 4 — хемокиновый рецептор 4-го типа, VCAM-1/vascular cell adhesion molecule-1 — молекулы адгезии сосуда эндотелия — 1), таким образом высвобождая СКК из костномозговых «ниш» [11]. Считается также, что стимулированные фактором роста стволовые кроветворные клетки могут продуцировать цитокины, которые действуют на эндотелиальные клетки (сосудистый эндотелиальный фактор роста — vascular endothelial growth factor — VEGF), модифицируя их подвижность, рост, проницаемость и распределение. Поэтому VEGF может участвовать в мобилизации (выход в периферическую кровь) и хоуминге (возврат в костный мозг) гемопоэтических стволовых клеток у взрослого человека [3].

С.Н. Moskowitz et al. (1998) провели сравнительный анализ применения двух стратегий. Использование только Г-КСФ позволило выделить $1,5 \times 10^6$ CD34⁺-клеток/кг, в то время как сочетание цитокино- и химиомобилизации увеличило это количество до $6,7 \times 10^6$ CD34⁺-клеток/кг. Преимуществом такого способа является сокращение числа процедур лейкафереза. Недостатком этой стратегии является непредсказуемость в связи с индивидуальной чувствительностью пациентов и необходимость суточного мониторингирования количества CD34⁺-клеток для определения даты лейкафереза.

В настоящее время разработано значительное количество протоколов, включающих использование

как химиотерапевтических препаратов, так и ростовых факторов для лечения различных онкогематологических заболеваний у детей. Принципиальным достижением является включение мобилизации в качестве одного из этапов лечения подобных пациентов, а также возможность проведения мобилизации без использования химиотерапии.

Однако, несмотря на современные подходы к улучшению способов заготовки стволовых кроветворных клеток, существует определенный процент пациентов, у которых невозможно собрать адекватное для быстрого восстановления гемопоэза после ВДХТ количество клеток. Известно, что неудачи мобилизации и получения СКК из периферической крови, по разным литературным источникам, составляют от 5 до 40% [22]. Это объясняется спецификой лечения пациентов, а именно использованием лучевой терапии на основные области гемопоэза или препаратов с долговременным повреждающим действием на строму костного мозга и стволовые клетки [18]. Известно, что цитотоксические препараты, которые уничтожают или повреждают полипотентные стволовые клетки, обладают кумулятивным повреждающим воздействием на костномозговое кроветворение. Они приводят к гибели резерва первичных клеток-предшественников, таким образом вызывая необратимую аплазию костного мозга [13].

Будущее. Перспективы развития направления мобилизационных стратегий. В последние годы ведутся попытки улучшить результаты мобилизации CD34⁺-клеток с помощью различных цитокинов и ростовых факторов в качестве дополнения к традиционным колониестимулирующим факторам (табл. 1). Лучшее понимание взаимодействия гемо-

Таблица 1

Стратегии мобилизации CD34⁺-клеток

Стратегия	Пример	Время максимальной мобилизации
Химиотерапия	Цитоксан, 5-фторурацил	1–3 недели
Ростовые факторы	Г-КСФ, ГМ-КСФ, фактор стволовых клеток, тромбopoэтин, эритропоэтин, гормон роста, ИЛ-3, ИЛ-17, паратиреоидный гормон, VEGF, ангиопоэтин-1	4–6 дней
Антитела	Анти-VLA-4, анти-VCAM-1	1–2 дня
Полианионы	Фукоидан, декстран сульфат	1–2 ч
Хемокины/хемокиновые миметики	GROβ, KC (мышинные GRO), MIP1α, Met-SDF-1β, CTCE0021, CTCE0214	15 мин–2 ч
Рецепторные антагонисты/ингибиторы сигнального пути	AMD3100, Rho GTPase-ингибитор, β2-агонист	1–6 ч

VCAM (vascular cell adhesion molecule-1) — молекулы адгезии сосуда эндотелия — 1; VEGF (vascular endothelial growth factor) — эндотелиальный фактор роста сосудов; VLA-4 (very late antigen-4) — очень поздний активационный антиген — 4; ИЛ-3 — интерлейкин-3; GROβ (growth-regulated protein beta) — регулируемый рост белок β; KC (мышинные GRO, mouse growth-regulated protein) — регулируемый рост белок мышинный; Met-SDF-1β (met-stromal cell derived factor-1β) — производный внутреннего лиганда стромального фактора роста 1β-типа; AMD3100 (Plerixafor) — плерикафор; Rho GTPase — семейство сигнальных G-белков; MIP1α (macrophage inflammatory protein 1α) — макрофагальный воспалительный белок 1α; CTCE0021 — новый агонист CXCR4; CTCE0214 — новый агонист CXCR4

поэтических стволовых клеток и микроокружения костного мозга требует применения новых молекулярных агентов, влияющих на это взаимодействие.

Как показывает ряд исследований, использование фактора стволовых клеток (SCF — stem cell factor) и тромбопоэтина дополнительно к КСФ не увеличило количественное содержание CD34⁺-клеток и сопровождалось повышенной токсичностью [15].

Помимо химиомобилизации и применения КСФ повышение уровня предшественников гемопоэза в крови может быть вызвано использованием полианионов (фукоидан, декстран), а также блокировкой адгезионных процессов с помощью моноклональных антител, направленных против VLA-4 (см. табл. 1).

Более привлекательным из путей повышения эффективности сборов СКК представляется идея непосредственного воздействия на биологические механизмы, удерживающие стволовые кроветворные клетки в костномозговой «нише», в частности лиганд-рецепторное взаимодействие SDF1 α -CXCR4 [19].

Хемокины — секреторные белки, регулирующие миграцию лейкоцитов. Эти цитокины характеризуются четырьмя остатками цистеина и являются хемоаттрактантами для различных субпопуляций лейкоцитов. Хемокиновое семейство цитокинов может быть разделено на четыре субсемейства на основе расположения остатков цистеина. В α -хемокинах или CXС-субсемействе первые два цистеиновых остатка разделены любым аминокислотным остатком (ИЛ-8, GRO, тромбоцитарный фактор — 4, β -тромбоглобулин и IP-10). В β -хемокинах или CC-субсемействе первые два цистеиновых остатка являются смежными (RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 и I-309). Альфа-хемокины — это хемоаттрактанты для нейтрофилов, β -хемокины — для моноцитов и Т-клеток. Хемокины — низкомолекулярные молекулы, которые продуцируются в основном клетками воспаления (лимфоциты, макрофаги, гранулоциты и эозинофилы) в ответ на стимуляцию антигенами, митогенами и другими активаторами. Они обеспечивают направленное движение клеток, имеющих хемокиновые рецепторы. Движение обеспечивается взаимодействием хемокина с его рецептором на клетке-мишени. При этом направленность движения клетки происходит за счет увеличивающегося градиента концентрации того или иного хемокина. Благодаря идентификации хемокиновых рецепторов, например, такого как LESTR (leukocyte-derived seven-transmembrane domain receptor/лейкоцитарный рецептор с семью трансмембранными доменами), который был найден в 1996 г. и позже назван CXCR-4, произошло понимание патогенеза развития ВИЧ-инфекции. Этот рецептор является

необходимым корецептором для проникновения Х4-варианта ВИЧ (Х4-HIV-1) в клетки. В его отсутствие вирус иммунодефицита может связаться с клеткой (через целевой рецептор CD4), но процесса слияния не произойдет. В 1996 г. пятью независимыми группами был идентифицирован еще один бета-хемокиновый рецептор (CC) SKR-5 (позже переименованный в CCR-5/C-C/chemokine receptor type 5/C-C-рецептор хемокина — 5) как основной корецептор для NSI (non-syncytium-inducing strain of HIV/штамм, не индуцирующий образования синцития) подвида ВИЧ. Гликопротеины gp120 и gp41, находящиеся на поверхности ВИЧ, связываются с клетками-мишенями благодаря своему высокому родству к CD4, основному вирусному рецептору. Последующее взаимодействие с соответствующим хемокиновым рецептором CCR-5 или CXCR-4 запускает конформационные изменения, приводящие к слиянию вирусной оболочки и клеточной мембраны. Разные варианты вируса используют или CCR-5, или CXCR-4, или оба сразу и согласно этому названы Х4-HIV-1 (для CXCR-4) и R5-HIV-1 (для CCR-5). Эксперименты с линиями клеток позволили выявить ряд других хемокиновых рецепторов, которые используются определенными подвидами вируса (CCR-3/C-C chemokine receptor type 3/CD193/C-C-хемокиновый рецептор 3-го типа; CCR-2/C-C/chemokine receptor type 2/CD192/C-C/хемокиновый рецептор 2-го типа; CCR-8/C-C/chemokine receptor type 8/CDw198/C-C/хемокиновый рецептор 8-го типа; CCR-9/C-C chemokine receptor type 9/CDw199/C-C-хемокиновый рецептор 9-го типа и т. д.). Несмотря на это, CCR-5 и CXCR-4 являются основными корецепторами для ВИЧ *in vivo*. Природные лиганды этих корецепторов могут блокировать проникновение вирусной частицы в клетку (MIP-1 α /Macrophage Inflammatory protein-1 alpha (CCL3)/макрофагальный воспалительный белок-1-альфа; MIP-1 β /Macrophage Inflammatory protein-1-beta (CCL4)/макрофагальный воспалительный белок-1-бета; RANTES/Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted/хемокин, выделяемый Т-клетками при активации/связывается с CCR-5, SDF-1 с CXCR-4, MCP-1/Monocyte Chemoattractant Protein 1/моноцитарный хемотаксический протеин 1-го типа с CCR-2 через MCP-5/Monocyte Chemoattractant Protein 5/моноцитарный хемотаксический протеин 5-го типа, MCP-3/Monocyte Chemoattractant Protein 3/моноцитарный хемотаксический протеин 3-го типа и MCP-4/Monocyte Chemoattractant Protein 4/моноцитарный хемотаксический протеин 4-го типа с CCR-3).

Первым созданным ингибитором рецептора CXCR4 был плериксафор (AMD3100). Достаточно

быстро он завоевал популярность как новый молекулярный агент для мобилизации стволовых кровяных клеток, эффективность которого доказана даже у доноров, у которых применение обычных КСФ было безуспешным [5]. Также ряд исследований показал, что CD34⁺-клетки, мобилизованные с помощью плериксафора (AMD3100) совместно с Г-КСФ, экспрессируют значительное число генов, потенциально ответственных за лучшее приживание трансплантата после миелоаблативного кондиционирования [10]. Уже в декабре 2008 г. «Управление по контролю за продуктами питания и фармацевтическими продуктами» зарегистрировало плериксафор как препарат для мобилизации СКК в периферическую кровь с последующей их заготовкой для аутоТСКК у больных множественной миеломой и неходжкинскими лимфомами [8, 9].

Плериксафор представляет собой производное бициклама с молекулярным весом 502,79 г/моль, состоящее из двух колец (производное бициклама), соединенных 1,4-фениленебис(менилен)-связями (рис. 1).

Это селективный обратимый антагонист хемокинового рецептора CXCR4, механизм действия которого основан на блокировании связи рецептора с его специфическим лигандом, фактором стромальных клеток SDF-1 α , также известным как CXCL12. В результате разрыва этой связи возрастает лейкоцитоз и увеличивается количество циркулирующих СКК в системном кровотоке. CD34⁺-клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [2]. Плериксафор в комбинации с Г-КСФ делает возможной трансплантацию у большинства пациентов, так как быстро и прогнозируемо увеличивает количество стволовых клеток [4].

Литературные данные свидетельствуют об эффективном использовании плериксафора в комбинации с пэгфилграстимом. Пегилированный колониестимулирующий фактор пэгфилграстим имеет ряд преимуществ по сравнению с неконъюгированными КСФ: более раннее начало аферезов, уменьшение их числа и меньшее количество инъекций препарата [7, 12, 16].

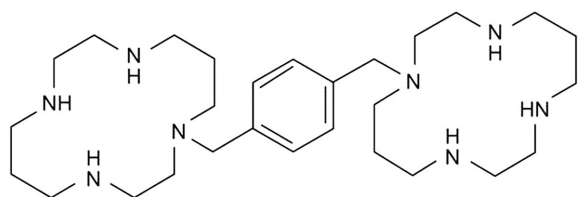


Рис. 1. Молекулярная структура плериксафора (C₂₈H₅₄N₈)

Применение плериксафора как нового мобилизующего препарата позволяет избежать использования химиотерапии в качестве мобилизационной стратегии и связанных с ней осложнений. Плериксафор показал свою клиническую эффективность как безопасный препарат, позволяющий реализовать новую дополнительную возможность мобилизации СКК периферической крови к уже существующим стандартным методам крови.

Аддитивным и синергическим эффектом к количественной и качественной мобилизации может обладать сочетанное использование вышеуказанных стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2007. [Volkova MA. Klinicheskaya onkogematologiya. Moscow: Meditsina; 2007. (In Russ).]
2. Покровская О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 плериксафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т. 4. – С. 371–9. [Pokrovskaya OS. Mekhanizm deystviya i klinicheskaya effektivnost' antagonista khemokinovogo retseptora CXCR4 pleriksafora pri mobilizatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012;4:371-9. (In Russ).]
3. Avecilla ST, Hattori K, Heissig B. Chemokine mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis. *Nat Med*. 2004;10(1):64-71. doi: 10.1038/nm973.
4. Bakany SM, Demirer T. Novel agents and approaches for stem cell mobilization in normal donors and patients. *J Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1154-63. doi: 10.1038/bmt.2011.170.
5. Calandra G, McCarty J, McGuirk J. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34⁺-cells from non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):331-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1705908.
6. Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:1813-26. doi: 10.1056/NEJMra052638.
7. Costa LJ, Kramer C, Hogan KR. Pegfilgrastim versus filgrastim based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis. *Transfusion*. 2012;52(11):2375-81. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03579.x.

8. Di Persio JF, Micallef IN, Stiff PJ. Phase III prospective randomized double blind placebo controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony stimulating factor for autologous stem cell mobilization and transplantation for patients with non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4767-73. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7209.
9. Di Persio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009;113(23):5720-6.
10. Flomenberg N, DiPersio J, Calandra G. Role of CXCR4 chemokine receptor blockade using AMD3100 for mobilization of autologous hematopoietic progenitor cells. *Acta Haematol.* 2005;114(4):198-205. doi: 10.1159/000088410.
11. Greenbaum AM, Link DC. Mechanisms of G-CSF mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization. *Leukemia.* 2011;25(2):211-7. doi: 10.1038/leu.2010.248.
12. Kim MG, Han N, Lee EK, Kim T. Pegfilgrastim vs filgrastim in PBSC mobilization for autologous hematopoietic SCT: a systematic review and meta analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2015;10:1038.
13. Korbaling M, Przepiorka D, Gajewski J. With first successful allogeneic transplantations of apheresis derived hematopoietic progenitor cells reported, can the recruitment of volunteer matched, unrelated stem cell donors be expanded substantially? *Blood.* 1995;86:1235-8.
14. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood.* 1996;87(1):1-13.
15. Linker C, Anderlini P, Herzig R. Recombinant human thrombopoietin augments mobilization of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(6):405-13. doi: 10.1016/S1083-8791(03)00101-0.
16. Martino M, Laszlo D, Lanza F. Long active granulocyte colony stimulating factor for peripheral blood hematopoietic progenitor cell mobilization. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(6):757-72. doi: 10.1517/14712598.2014.895809.
17. Maximow AA. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. *Folia Haematol.* 1909;8:125-34.
18. Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. *Clin Cancer Res.* 1998;4:311-6.
19. Pelus LM. Peripheral blood stem cell mobilization: new regimens, new cells, where do we stand. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:285-92. doi: 10.1097/MOH.0b013e328302f43a.
20. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:1360-77.
21. Wilson A, Trumpp A. Bone marrow hematopoietic stem cell niches. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(2):93-106. doi: 10.1038/nri1779.
22. Wuchter P, Ran D, Bruckner T. Poor Mobilization of Hematopoietic Stem Cells Definitions, Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Autologous Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:490-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012.

◆ Информация об авторах

Маргарита Сергеевна Моталкина — аспирант, отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Светлана Александровна Кулева — д-р мед. наук, профессор, заведующая, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Сергей Михайлович Алексеев — канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части. Клиника ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Margarita S. Motalkina — Postgraduate Student, Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Svetlana A. Kulyova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Sergei M. Alekseev — MD, PhD, Deputy Director. Hospital in N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Илья Сергеевич Зюзьгин — доцент, заведующий, отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Лариса Валентиновна Филатова — д-р мед. наук, научный сотрудник, отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Альбина Сергеевна Жабина — канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Анна Сергеевна Артемьева — ассистент, отдел учебно-методической работы. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Алла Алексеевна Рязанкина — ассистент, отдел учебно-методической работы. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Татьяна Юрьевна Семиглазова — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Ilia S. Zuzgin — Associate Professor, Head, Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Larisa V. Filatova — MD, PhD, Dr Med Sci, Researcher, Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Albina S. Zhabina — MD, PhD, Researcher, Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Anna S. Artemyeva — Associate Professor, Department of Educational-Methodical Work. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Alla A. Rjazankina — Associate Professor, Department of Educational-Methodical Work. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Tatiana Yu. Semiglazova — Dr Sci, Project Leader, Scientific Department of Innovative Methods of Therapy and Rehabilitation. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

К ВОПРОСУ ОБ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ: ДИФфузные НАРУШЕНИЯ РОСТА И РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ

© Е.В. Бойцова¹, Д.Ю.Овсянников²

¹НИИ пульмонологии «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова»;

²ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Поступила в редакцию: 20.02.2016

Принята к печати: 25.05.2016

Резюме. В обзоре литературы представлена актуальная информация о факторах риска, клинических особенностях, современных диагностических возможностях, прогнозе диффузных нарушений роста и развития легких как интерстициальных заболеваний, специфичных для раннего детского возраста. Диффузные нарушения роста и развития у детей отнесены к интерстициальным заболеваниям в связи с тем, что наряду с анатомическими дефектами легкого имеется значительное увеличение интерстициальной ткани. Диффузные нарушения развития легких — альвеолярная дисплазия, врожденная альвеолярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен являются редкими состояниями, формируются на ранних этапах эмбрионального развития, клинически проявляются в первые часы жизни тяжелым респираторным дистресс-синдромом (РДС) новорожденных, имеют неблагоприятный прогноз. Своевременная диагностика необходима для определения плана ведения пациента и прогноза болезни. Диффузные нарушения роста легких встречаются при различных состояниях: при бронхолегочной дисплазии и приобретенном хроническом заболевании легких у доношенных младенцев, различных хромосомных аномалиях, врожденных пороках сердца и других органов. Формируются как пренатально, так и постнатально и связаны с нарушением процесса легочной альвеолизации. Морфологи и рентгенологи нередко принимают эти изменения за эмфизематозные. Тяжесть клинического течения, осложнения, прогноз различаются при разных формах болезни. Диффузные нарушения роста являются факторами риска повторных респираторных заболеваний и способствуют их хроническому течению.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких; новорожденные; симплификация альвеол; тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС); врожденные пороки развития.

ON THE QUESTION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES IN CHILDREN: DIFFUSE DISORDERS OF GROWTH AND DEVELOPMENT OF THE LUNGS

© E.V. Boitsova¹, D.Yu. Ovsyannikov²

¹Research Institute of Pulmonology, First St Petersburg State Medical University, Russia;

²Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):104-112

Received: 20.02.2016

Accepted: 25.05.2016

Abstract. The literature review provides current information on risk factors, clinical features, advanced diagnostic capabilities, prognosis diffuse disorders of growth and development of lung like interstitial lung disease specific to early childhood. Diffuse disorders of growth and development in children assigned to interstitial disease, due to the fact that along with anatomical defects of the lung, there is a significant increase in the interstitial tissue. Diffuse lung development disorders — acinar dysplasia, congenital alveolar dysplasia, and alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins is a rare condition, clinically manifested in the first hours of life, severe RDS infants, have a poor prognosis. Early diagnosis is essential for determining the management plan and prognosis of the disease. Diffuse lung disorders of growth occur in different states: bronchopulmonary dysplasia, pulmonary pathology in the neonatal period as in full-term baby so, chromosomal anomalies (trisomy 21 chromosome) and congenital heart diseases at chromosomal anomalies, and without them, congenital defects of other organs. Growth disorders formed as prenatally and postnatally and reflective of abnormalities of alveolarization. Pathology and radiology interpretation often noted the presence of emphysematous changes in these cases. The severity of the clinical course, complications, prognosis can vary in different forms. Lung growth disorders are risk factors for recurrent respiratory diseases and contribute to their chronic course.

Keywords: interstitial lung disease; neonates; simplification of the alveoli; severe respiratory distress syndrome; congenital malformations.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ, синоним: диффузные заболевания легких) являются гетерогенной группой болезней, при которых в патологический процесс в первую очередь вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям, выявляемым при рентгенологическом исследовании [4]. Нарушения роста и развития легких в нашей стране традиционно относят к врожденным порокам развития легких, связанных с недоразвитием легочных структур [5]. Согласно классификации, предложенной экспертами Американского торакального общества (ATS) в 2013 г., нарушения роста и развития легких у детей отнесены к интерстициальным заболеваниям, что связывается с тем, что наряду с грубым нарушением анатомических структур легкого имеется значительное увеличение интерстициальной ткани [19, 31]. Нарушения роста и развития легких считаются патологией, специфичной для детского возраста, и не диагностируются у взрослых. Самые грубые морфологические изменения описаны при диффузных нарушениях развития легкого, которые формируются на ранних стадиях развития. В группу диффузных нарушений развития легкого включены ацинарная дисплазия, альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (табл. 1) [31]. Распространенность и этиология диффузных нарушений развития легких не установлена, предполагается, что их формирование связано с нарушением первичных молекулярных механизмов легочного и/или сосудистого развития. Клинически данные патологические состояния проявляются тяжелым респираторным дистресс-синдромом (РДС) у доношенных новорожденных в первые часы жизни, характеризуются высокой легочной

гипертензией и рефрактерны к любым терапевтическим вмешательствам. Диагностика на основании клинических симптомов практически невозможна, диагноз подтверждается данными биопсии или аутопсии [8, 19, 32]. Ацинарная дисплазия (АД, синоним: врожденная ацинарная дисплазия) характеризуется остановкой легочного развития в псевдогландулярной или ранней кананикулярной фазах [19, 32]. Псевдогландулярная фаза продолжается с 6 до 16 недель внутриутробного развития и следует за первой — эмбриональной фазой. К 16 неделям гестации образуются все ветви бронхиального дерева от трахеи до терминальных бронхиол, которые слепо заканчиваются в окружающей мезенхиме, газообмен в таком легком не возможен [10, 35]. АД считается редкой патологией, с 1998 по 2010 г. опубликовано 8 случаев АД [32]. Во всех опубликованных случаях течение беременности у матерей было нормальным. Изучение семейного анамнеза подтвердило, что в 2 из 8 семей имелись случаи ранней смерти детей от респираторных проблем [10, 32, 35]. Антенатально у части детей отмечалась задержка роста плода, олигогидроамнион или полигидроамнион. У 2 из 8 новорожденных обнаружены пороки развития — ренальная дисплазия и правоположащая дуга аорты [22, 38]. Клинические симптомы АД неспецифичны. При рождении ребенок может иметь нормальные значения по шкале Апгар, но уже в первые часы после рождения появляются симптомы тяжелой дыхательной недостаточности. Рентгенологически определялось диффузное снижение прозрачности легочной ткани, напоминающее респираторный дистресс-синдром недоношенных (РДСН) [24, 32]. Характерна высокая легочная гипертензия, шунтирование крови справа налево через фетальные коммуникации. Больные с первых часов жизни нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при отмене респираторной под-

Таблица 1

Схема классификации диффузных нарушений развития и роста легкого у детей (ATS)

Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве	
<i>А. Диффузные нарушения развития легких</i>	
1.	Ацинарная дисплазия
2.	Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия
3.	Альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен
<i>В. Нарушения роста легких</i>	
1.	Легочная гипоплазия
2.	Хроническое заболевание легких новорожденных
	• Хроническое заболевание легких, ассоциированное с недоношенностью (бронхолегочная дисплазия)
	• Приобретенное хроническое заболевание легких у доношенных младенцев
3.	Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями
	• Трисомия 21-й хромосомы
	• Другие
4.	Заболевания, ассоциированные с врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений

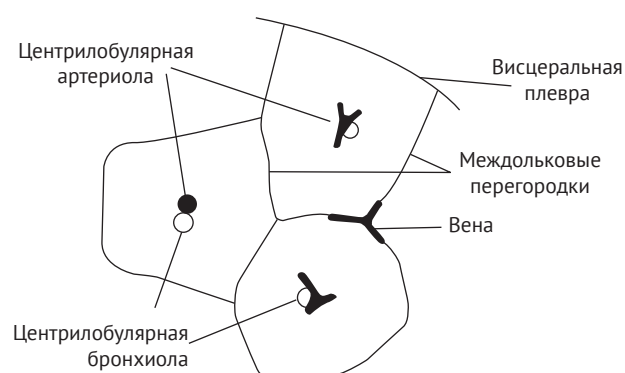


Рис. 1. Нормальное расположение анатомических структур внутри легочной дольки (поперечное сечение)

держки летальность составляла 100% [22]. Диагноз подтверждался при аутопсии или биопсии легких. Внешне легкие имели правильное деление на доли, но маленькую величину, которая определялась снижением соотношения веса легкого к весу тела (в норме данный показатель составляет $> 0,012$). При микроскопии обнаруживались почти полное отсутствие альвеол, слепо заканчивающиеся терминальные бронхиолы, окруженные интерстициальной тканью, содержащей многочисленные дилатированные кровеносные сосуды. Количество интерстициальной ткани было значительно увеличено, отмечалось нарушение формирования хрящевых пластинок бронхов [11, 19, 24, 32]. J.C. Rutledge и P. Jensen (1986) описали формирование бронхогенных кист дистальнее терминальных бронхиол, подобно кистозной мальформации [38].

Другой формой нарушения развития легкого является врожденная альвеолярная дисплазия (ВАД), которая характеризуется остановкой развития легкого в кананикулярную фазу пренатального роста на сроке 17–24 недели, когда эффективный газообмен еще невозможен [8, 19, 20]. Впервые термин «врожденная альвеолярная дисплазия» использовал Н.Е. Мас Mahon в 1947 г. при описании данных аутопсии трех новорожденных младенцев, погибших в первые дни жизни от дыхательных нарушений, при морфологическом исследовании легких определялось «очень мало альвеол и очень много интерстициальной ткани». Кроме легочных изменений во всех случаях обнаруживались пороки развития других органов и систем: дефект межжелудочковой перегородки, гипоплазия мозга, добавочная селезенка, стриктуры мочеточников [33]. Клиническое течение ВАД не отличается от АД. Вскоре после рождения у доношенных младенцев появляются признаки тяжелой дыхательной недостаточности и персистирующей легочной гипертензии, летальность составляет 100%. При гистологическом исследовании немногочисленные альвеолы

имели большие размеры, альвеолярные перегородки утолщены и содержали примитивную мезенхиму, не имеющую зрелых коллагеновых волокон, отмечалось обилие кровеносных сосудов, при этом бронхиальный эпителий хорошо дифференцирован [11, 19, 20].

Альвеоларно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (АКД/АРЛВ) — редкая врожденная патология легких, которая характеризуется нарушением развития легочной ткани и легочных сосудов. Типичными признаками АКД/АРЛВ являются нарушение развития легочной дольки (остановка внутриутробного развития на поздней каналикулярной или ранней саккулярной стадиях) и изменение положения легочных вен (смещение их из нормального положения внутри легочной септы в бронхососудистый пучок, рядом с долевой легочной артерией) (рис. 1) [9, 18, 19, 27].

Первая публикация относится к 1981 г., в настоящее время в мировой литературе опубликовано более 200 случаев этого заболевания [18]. В 2012 г. в нашей стране А.И. Федоров и др. диагностировали и опубликовали случай АКД/АРЛВ у новорожденной девочки [7]. Считается, что часть случаев остается нераспознанными, так как диагностика зависит от гистологического исследования легочной ткани и знаний морфологов об этой патологии [19, 20]. Среди всех опубликованных случаев 10% были семейными, что предполагает возможность наследственной природы болезни [13, 18]. Генетическое исследование подтвердило наличие микроделений или точечных мутаций в кластере генов FOXF на хромосоме 16q24, подобные изменения были идентифицированы у 40% младенцев с АКД/АРЛВ и сопутствующими пороками развития других органов и систем [22, 41].

Гистологические признаки заболевания включают в себя уменьшение числа и симплификацию

(упрощение) альвеол; дефицит легочных капилляров, которые отделены от альвеолярного эпителия; утолщение альвеолярных перегородок за счет интерстициальной ткани; гипертрофию медики мелких легочных артерий и маскулинизацию дистальных артериол; нарушение расположения легочных вен, которые смещаются к легочным артериолам, могут иметь с ними общую адвентициальную оболочку (рис. 2) [13]. В 30% случаев наблюдаются лимфангиозктазии [20, 24].

В результате этих изменений кровь, входящая в ацинус, дренируется через аномальные (смещенные) легочные вены, что приводит к нарушению оттока крови и окклюзии легочной циркуляции [9, 13, 24]. В работах, опубликованных в различных странах, посвященных этой патологии, большинство детей (90%) родились доношенными, имели нормальный вес и нормальную оценку по шкале Апгар [13, 27]. Пренатальные факторы риска не были идентифицированы.

Симптомы заболевания начинались, как правило, через 24–48 часов после рождения, но описаны случаи поздней манифестации болезни, через несколько недель после рождения и даже в возрасте 3 и 7 месяцев [9, 39]. В начале болезни характерны признаки тяжелой острой дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и правожелудочковой сердечной недостаточности. В периоде новорожденности АКД/АРЛВ трудно отличить от других состояний, при которых наблюдается персистирующая легочная гипертензия. Все терапевтические вмешательства неэффективны или дают временный эффект, дыхательная недостаточность персистирует [16, 24, 40]. В первое время при рентгенографии грудной клетки наблюдается диффузное снижение прозрачности легочных полей или симптом «матового стекла», иногда рентгенограмма может быть

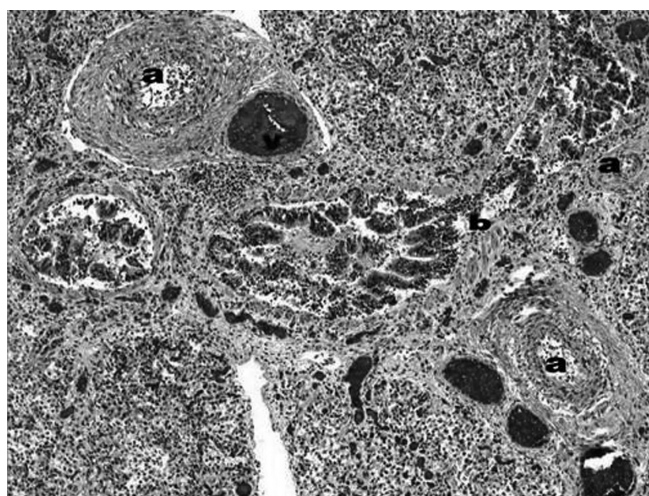


Рис. 2. Дольковая легочная артерия с утолщенной срединной оболочкой (а); расширенная легочная вена, имеющая с ней одну общую адвентицию (v); дилатированная бронхиола (b)

полностью нормальной. Затем изменения нарастают и становятся похожими на рентгенологические признаки, наблюдаемые при РДСН или у больных с врожденным дефицитом белков сурфактанта [24]. Пневмоторакс и/или пневмомедиастинум отмечаются у 50% пациентов, возможно, как следствие агрессивной респираторной поддержки или комбинация этих факторов [13, 24]. Данные о рентгенологических изменениях при компьютерной томографии легких (КТЛ) в имеющихся публикациях отсутствуют. Экстрапульмональные пороки развития отмечены у 50–80% больных АКД/АРЛВ. Выявление пороков развития других органов и систем у детей с тяжелой дыхательной недостаточностью, легочной гипертензией, не отвечающих на терапию, может быть ключом к диагнозу АКД/АРЛВ (табл. 2) [13, 31, 33]. Кроме множественных поро-

Таблица 2

Пороки развития различных органов и систем у новорожденных с АКД/АРЛВ

Система	Аномалии
Желудочно-кишечный тракт и селезенка	Мальротация кишечника, атрезия пищевода, трахеоэзофагеальная фистула, атрезия ануса, грыжа пупочного канатика, стеноз двенадцатиперстной кишки, отсутствие желчного пузыря, дивертикул Меккеля, артериовенозная мальформация печени, заворот тонкого кишечника, мегаколон, отсутствие или уменьшение числа ганглиозных клеток в кишечнике, кольцевидная поджелудочная железа, аспления
Мочеполовая система	Двусторонний гидронефроз, гипертрофия мочевого пузыря, гидроуретер, стеноз мочеточников, двурогая матка, крипторхизм
Сердечно-сосудистая система	Гипоплазия левого сердца, стеноз левого атриовентрикулярного отверстия, двустворчатый аортальный клапан, открытый аортальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, четырехстворчатый клапан легочной артерии, клапанный и подклапанный стеноз легочной артерии, мальформации митрального и трикуспидального клапанов, ретроэзофагеальная подключичная артерия, отсутствие правой пупочной артерии, впадение левой полой вены в коронарный синус, отсутствие правой пупочной артерии, трехкамерное сердце

ков развития АКД/АРЛВ может сочетаться с хромосомными аномалиями, например с синдромом Дауна [39].

Прижизненная диагностика этой патологии очень сложна. Генетическое тестирование показано при подозрении на эту патологию, но отрицательный результат не исключает диагноза [13, 24]. Окончательный диагноз устанавливается на основании гистологических изменений в легочной ткани. В 90 % опубликованных случаев диагностика была осуществлена на основании результатов аутопсии, и только в 10 % была выполнена прижизненная диагностика при помощи легочной биопсии [20, 40]. Несмотря на то что больные кажутся слишком тяжелыми для оперативного вмешательства, по мнению специалистов, при подозрении на эту патологию биопсия необходима для определения плана ведения и прогноза болезни, так как летальность при АКД/АРЛВ составляет 100 % [9, 18, 19, 34].

Дифференциальный диагноз при подозрении на диффузные нарушения развития легких проводится с идиопатической персистирующей легочной гипертензией новорожденных, с другими ИЗЛ, характерными для периода раннего детства, с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы, протекающими с цианозом, нейромышечными заболеваниями и инфекционно-воспалительными заболеваниями периода новорожденности, в частности с сепсисом [34, 36].

Лечебные мероприятия, как правило, малоэффективны [21, 30, 42]. Публикации случаев поздней манифестации АКД/АРЛВ, хотя причина такого течения пока не установлена, позволяют предположить возможность существования легких форм и более длительного выживания [29, 39]. Дальнейшая идентификация генетических механизмов, участвующих в патогенезе АКД/АРЛВ, вероятно, позволит прояснить происхождение болезни и уточнить особенности дефекта легочной васкуляризации.

Диффузные нарушения роста легких, связанные с пренатальными и постнатальными дефектами альвеоляризации, включают легочную гипоплазию при хроническом заболевании легких новорожденных (бронхолегочная дисплазия) и приобретенных хронических заболеваниях легких у доношенных младенцев, а также структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями и врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений [19, 31]. Считается, что легочная гипоплазия является частой причиной смерти в перинатальном периоде. J.S. Wigglesworth и R. Desai (1982) при морфологическом исследовании наблюдали гипопластичные легкие в 14,5 % всех выполненных перинатальных аутопсий [47].

A.N. Husain и R.G. Hessel (1993) выявляли гипоплазию легкого в 26 % всех морфологических исследований у плодов, новорожденных и младенцев, начиная с 18 недель гестации и до 2-летнего возраста, и рассматривали ее как причину неблагоприятного исхода в этой группе в 22 % случаев [25].

Морфологически эта патология проявляется процессом лобулярной симплификации альвеолярной ткани с дефицитом альвеолярной септации, расширением и изменением формы альвеол, которые могут описываться как эмфизематозные изменения при рентгенологическом исследовании [20, 24]. По мнению G.H. Deutsch et al. (2007), нарушения роста легкого и симплификация альвеолярной ткани могут быть не распознаны морфологами и также ошибочно приняты за эмфизематозные изменения. Они считают, что при морфологической оценке легочной ткани, в том числе и при биопсии, обязательно должна оцениваться величина, форма и количество альвеол [19]. Причины нарушения альвеоляризации легкого до конца не установлены, но известно, что на этот процесс оказывает влияние гипоксия и гипероксия, ИВЛ, дефицит питания, высокий уровень провоспалительных цитокинов и экзогенные стероиды [14, 45]. Кроме этого, нарушения роста легкого связывают с большим числом различных внутриутробных аномалий, следствием которых является нарушение дыхательных движений плода или ограничение внутригрудного пространства, например олиго- или полигидроамнион, деформации грудной клетки, а также наличие дополнительных внутригрудных или внутрибрюшных масс (например, диафрагмальная грыжа или секвестрация легкого), нейромышечные повреждения, приводящие к нарушению функции диафрагмы (табл. 3) [29, 37, 43, 44, 45].

Морфологические особенности легочной гипоплазии изучены на примере диафрагмальной грыжи, при которой происходит смещение органов брюшной полости в грудную полость и механическое уменьшение внутригрудного объема и формируется значительная гипоплазия легкого [43, 44]. Обычно легкое на стороне грыжи уменьшено в размере (15–25 % ожидаемого легочного объема), противоположное легкое также гипоплазировано (50–75 % объема). Известно, что со временем и под влиянием респираторной терапии при визуальном осмотре такое легкое может выглядеть повышено воздушным и даже увеличенным в объеме [20, 24].

Гистологическими признаками, подтверждающими гипоплазию, являются симплификации легочных долек и недостаточное число альвеол в ацинусе. Радиальный альвеолярный счет считается методом, позволяющим документировать лобулярную симпли-

Таблица 3

Патологические состояния и заболевания, ассоциированные с легочной гипоплазией

Механизм	Патологические состояния и заболевания
Уменьшение внутригрудного объема	Диафрагмальная грыжа Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация Легочная секвестрация Фетальный гидроторакс (водянка плода) Врожденные деформации грудной клетки Ахондроплазия Незавершенный остеогенез Внутригрудная нейробластома Эвентрация диафрагмы
Пролонгированный олигогидроамнион	Агенезия почек Врожденная обструкция мочевыводящих путей Двусторонняя почечная дисплазия Двусторонний поликистоз почек Пролонгированный преждевременный разрыв околоплодных оболочек
Уменьшение фетальных дыхательных движений	Внутриутробные повреждения центральной нервной системы, в особенности ствола головного мозга, спинного мозга Внутриутробные повреждения диафрагмального нерва Врожденный множественный артрогрипоз Прием матерью во время беременности антидепрессантов
Врожденные пороки сердца с нарушением легочной гемодинамики	Тетрада Фалло Гипоплазия правого сердца Гипоплазия легочной артерии Синдром ятагана с правосторонней гипоплазией

фикацию, и выполняется подсчетом числа альвеол, пересекающих линию, соединяющую центр респираторной бронхиолы и ближайшую внутридольковую перегородку или плевру. Этот показатель равен 5 у доношенных новорожденных и становится равным 9–10 к годовалому возрасту, при легочной гипоплазии он снижен (рис. 3). По мнению морфологов, этот тип морфометрии эффективен при оценке большого числа ацинусов, что увеличивает воспроизводимость результатов. В случае биопсии диагноз легочной гипоплазии подтверждается при помощи оценки архитектоники воздушных пространств, выявления увеличения величины и изменения формы альвеол, что распознается как симплификация, вызванная дефицитом вторичной альвеолярной септации [8, 20].

Постнатальная форма аномального роста легких — бронхолегочная дисплазия (синоним: хроническое заболевание легких новорожденных). При бронхолегочной дисплазии (БЛД), связанной с крайне низким гестационным возрастом, главными изменениями являются нарушения альвеоляризации легкого, которые, вероятно, сохраняются в течение всей жизни [2, 8, 26, 28]. Области гиперинфляции при КТЛ у детей с БЛД соответствуют альвеолярному расширению, симплификации и уменьшению васкуляризации, линейные и субплевральные затенения отражают фиброз интерстициальной ткани [8, 24]. Нарушения альвеолярного развития, подобные изменениям, выяв-

ляемым при БЛД, обнаружены и у доношенных младенцев, имеющих хроническую легочную патологию, начавшуюся в периоде новорожденности [19, 24].

Некоторые хромосомные аномалии, врожденные пороки сердца (ВПС) и сосудов считаются факторами риска аномального легочного развития

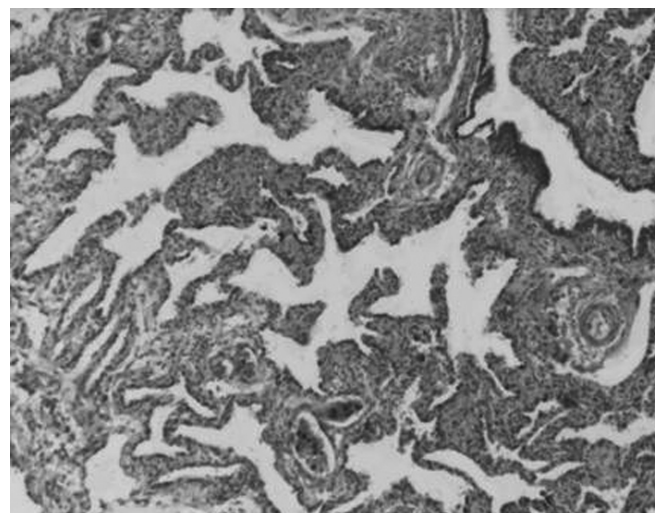


Рис. 3. Результаты морфометрии у ребенка в возрасте 5 мес. (аутопсия). Подсчет числа альвеол, пересекающих линию, соединяющую центр респираторной бронхиолы и ближайшую внутридольковую перегородку или плевру. Альвеолярно-радиальный счет равен 2 у ребенка в 5-месячном возрасте (препарат Т.Г. Траль)

и роста. Причины, которые могут нарушать альвеолярный рост у данных пациентов, в настоящее время до конца не установлены. Морфологические признаки нарушения альвеолярного развития, связанные с хромосомными аномалиями и ВПС, очень сходны с изменениями архитектоники легких при недоношенности и легочной гипоплазии, но различаются по клиническому течению основного заболевания. Лучше всего изучены изменения в легких при синдроме Дауна. Гистологические исследования показали увеличенный размер альвеол при общем уменьшении их числа и расширении альвеолярных ходов, что позволяет предположить недостаточную альвеоляризацию легких. Число альвеол у пациентов с синдромом Дауна составляет от 58 до 83% от должнствующего независимо от наличия ВПС. Недоразвитие легких у детей с данным синдромом проявляется в течение раннего постнатального периода роста альвеол и сохраняется на протяжении всей дальнейшей жизни [15, 17, 48]. Выполнение КТЛ (компьютерная томография легких) позволяет визуализировать нарушения легочной архитектоники, перилобулярные затенения и ослабление легочного рисунка на уровне дольки. Для поражения легких у детей с синдромом Дауна типичными изменениями являются субплевральные кисты. Описание субплевральных кист, обнаруженных при аутопсии у двух детей с синдромом Дауна и ВПС, было впервые опубликовано в 1986 г. [29]. Субплевральные кисты крайне трудно распознаваемы методами рутинной рентгенологии, но хорошо идентифицируются при КТ грудной клетки и гистологическом исследовании и выявляются в 20–36% случаях у детей с синдромом Дауна [12, 23, 29, 46]. Нарушения легочного роста с лобулярной симплификацией и расширением альвеол обнаружены у доношенных новорожденных с X-сцепленной мутацией гена филамина А (FLANA). Эта патология является генетическим синдромом, который характеризуется перивентрикулярной гетеротопией серого вещества головного мозга, кардиоваскулярными нарушениями, дисплазией костной и соединительной ткани, а также нарушением роста легочной ткани. Поражение легких, как и в других случаях диффузных нарушений роста, выражается в уменьшении числа, увеличении размеров и изменения формы альвеол, осложняется легочной гипертензией, ведет к прогрессирующей дыхательной недостаточности у младенцев. Рентгенологические находки при данном синдроме включают диффузное обеднение легочного рисунка и повышение прозрачности, напоминающие эмфизематозные изменения [43]. Аналогичные изменения в легких обнаружены также у детей со скелетными дисплазиями и синдромом Элерса–Данлоса [20, 43].

Этиопатогенетическое лечение при нарушениях роста и развития легкого не разработано. Исключением является БЛД, а также пороки развития, при которых используются хирургические вмешательства. В раннем периоде большое значение имеют кислородотерапия, адекватное питание, покрывающие потребности и энергетический дефицит, профилактика инфекций [1, 3, 6]. При подозрении на нарушение роста и развития легкого ряд авторов высказывается о необходимости воздерживаться от использования стероидной терапии или, по крайней мере, четко определить все «за» и «против», учитывая тормозящее влияние гормонов на процессы альвеоляризации легкого [8, 45].

Течение и прогноз диффузных нарушений роста и развития легкого зависят от клинической формы болезни, распространенности изменений и тяжести сопутствующей патологии. Диффузные нарушения развития легкого на данном этапе развития медицины характеризуются тяжелым течением и стопроцентной летальностью, терапевтические вмешательства при этих состояниях, как правило, имеют только временный эффект. Своевременная диагностика этой патологии, определения плана ведения и прогноза болезни является главной задачей врача в этих случаях. Диффузные нарушения роста встречаются при различных состояниях, в ряде случаев протекают более благоприятно, являются факторами риска повторных респираторных заболеваний и способствуют их хроническому течению. Совершенствование знаний о нарушениях роста и развития легкого улучшит диагностику этой патологии, обеспечит правильный подход к терапии и профилактике осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., ред., Намазова-Баранова Л.С., Давыдовой И.В., ред. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: Руководство для практических врачей. – М.: ПедиатрЪ, 2013. [Baranov AA. Ed. by LS Namazova-Baranova, IV Davydovoy. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkholegochnoy displazii. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey.* Moscow: Pediatr; 2013. (In Russ).]
2. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5. – № 1. – С. 5–11. [Boytsova EV, Bogdanova AV, Ovsyannikov DY. *Posledstviya bronkholegochnoy displazii dlya respiratornogo zdorov'ya detey, podrostkov i molodykh vzroslykh. Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2013;5(1):5-11. (In Russ).]

3. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики // Педиатрия. – 2013. – Т. 92. – № 5. – С. 32–39. [Degtyareva EA, Ovsyannikov DY, Zaytseva NO, Shokin AA. Legoch'naya gipertenziya i legochnoe serdtse u detey s bronkhologochnoy displaziey: faktory riska, diagnostika, vozmozhnosti terapii i profilaktiki. *Pediatriya*. 2013;92(5):32–39. (In Russ).]
4. Илькович М.М., ред., Кокосов А.Н., ред. Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. – СПб.: Нормедиздат, 2005. [Ed by MM Il'kovich, AN Kokosov. *Interstitsial'nye zabolevaniya legkikh. Rukovodstvo dlya vrachey*. Saint Petersburg: Normedizdat; 2005. (In Russ).]
5. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М.: Российское респираторное общество, 2009. [Klassifikatsiya klinicheskikh form bronkhologochnykh zabolevaniy u detey. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2009. (In Russ).]
6. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / Ред. Л.Г. Кузьменко. – М.: МДВ, 2010. [Ovsyannikov DYU. *Sistema okazaniya meditsinskoy pomoshchi detyam, stradayushchim bronkhologochnoy displaziey. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey*. Ed. by L.G. Kuz'menko. Moscow: MDV; 2010. (In Russ).]
7. Федоров И.А., Степанов О.Г., Пушкарева Ю.Э. Врожденная альвеоларно-капиллярная дисплазия легких у новорожденного ребенка // Вестник ЮУрГУ. – 2012. – Т. 42. – С. 127–128. [Fedorov IA, Stepanov OG, Pushkareva YE. Vrozhden'naya al'veolyarno-kapillyarnaya displaziya legkikh u novorozhden'nogo rebenka. *Vestnik YuUrGU*. 2012;42:127–128. (In Russ).]
8. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, et al. Lung Disease in Premature Neonates: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2005;25:1047–1073. doi: 10.1148/rg.254055019.
9. Ahmed S, Ackerman V, Faught P, et al. Profound hypoxemia and pulmonary hypertension in a 7-month-old infant: late presentation of alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:e43–e46. doi: 10.1097/PCC.0b013e31818e383e.
10. Al-Senan KA, Kattan A, Al-Dayel FH. Congenital acinar dysplasia. Familial cause of a fatal respiratory failure in a neonate. *Saudi Med J*. 2003;24:88–90.
11. Armes JE, Ashworth M, Mifsud W. Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis. *J Clin Pathol*. 2015;68:100–110. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202685.
12. Biko DM, Schwartz M, Anupindi SA, et al. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr Radiol*. 2008;38:280–4. doi: 10.1007/s00247-007-0699-3.
13. Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH. Alveolar Capillary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:172–179. doi: 10.1164/rccm.201010-1697CI.
14. Burri PH. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: McDonald J.A. Lung growth and development. NY: Marcel Dekker; 1997:1–35.
15. Cooney TP, Wentworth PJ, Thurlbeck WM. Diminished radial count is found only postnatally in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1988;5:204–209. doi: 10.1002/ppul.1950050405.
16. Cullinane C, Cox PN, Silver MM. Persistent pulmonary hypertension of the newborn due to alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Pathol*. 1992;12:499–514. doi: 10.3109/15513819209024200.
17. Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, et al. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:171–176. doi: 10.1017/S0012162205000319.
18. Deterding RR. Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2010;23(1):23–31. doi: 10.1089/ped.2010.0011.
19. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1120–8. doi: 10.1164/rccm.200703-393OC.
20. Dislop MD. Diagnostic pathology of diffuse lung disease in children. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2010;23(1):69–84. doi: 10.1089/ped.2010.0007.
21. Fliman P, deRegnier R, Kinsella JP, et al. Neonatal extracorporeal life support: impact of new therapies on survival. *J Pediatr*. 2006;148:595–599. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.024.
22. Gillespie LM, Fenton AC, Wright C. Acinar dysplasia: a rare cause of neonatal respiratory failure. *Acta Pediatr*. 2004;93:712–713. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb03003.x.
23. Gonzalez OR, Gomez IG, Recalde AL, et al. Postnatal development of the cystic lung lesion of Down syndrome: suggestion that the cause is reduced formation of peripheral air spaces. *Pediatr Pathol*. 1991;11:623–33. doi: 10.3109/15513819109064794.
24. Guillermin IR. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2010;23(1):43–69. doi: 10.1089/ped.2010.0010.
25. Husain AN, Hessel RG. Neonatal pulmonary hypoplasia: An autopsy study of 25 cases. *Pediatr Pathol*. 1993;13:475–84. doi: 10.3109/15513819309048237.

26. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol.* 1998;29:710-717. doi: 10.1016/S0046-8177(98)90280-5.
27. Janney CG, Askin FB, Kuhn C. Congenital alveolar capillary dysplasia- an unusual cause of respiratory distress in the newborn. *Am J Clin Pathol.* 1981;76:722-727. doi: 10.1093/ajcp/76.5.722.
28. Jobe AJ. The new BPD:an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999;46:641-643. doi: 10.1203/00006450-199912000-00007.
29. Joshi VV, Kasznica J, Ali Khan MA, et al. Cystic lung disease in Down's syndrome:a report of two cases. *Pediatr Pathol.* 1986;5:79-86. doi: 10.3109/15513818609068850.
30. Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, et al. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr.* 2002;141:830-832. doi: 10.1067/mpd.2002.129849.
31. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline:Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):376-394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
32. Langenstroer M, Carlan SJ, Finaian N, et al. Congenital Acinar Dysplasia: Report of a Case and Review of Literature. *Am J Perinatol Rep.* 2013;3:9-12. doi: 10.1055/s-0032-1329126.
33. MacMahon HE. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am J of Pathology.* 1947;XXIV:919-938.
34. Michalsky MP, Arca MJ, Groenman F, et al. Alveolar capillary dysplasia:a logical approach to a fatal disease. *J Pediatr Surg.* 2005;40:1100-1105. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.03.067.
35. Moerman P, Vanhole C, Devlieger H, et al. Severe primary pulmonary hypoplasia (acinar dysplasia) in sibs:a genetically determined mesodermal defect? *J Med Genet.* 1998;35:964-965. doi: 10.1136/jmg.35.11.964.
36. Montgomery V, Buchino JJ. Clinical pathologic conference:a newborn infant with pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 1998;133:157-161. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70200-8.
37. Porter HJ. Pulmonary hypoplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:81-83. doi: 10.1136/fn.81.2.F81.
38. Rutledge JC, Jensen P. Acinar dysplasia:a new form of pulmonary maldevelopment. *Hum Pathol.* 1986;17:1290-1293. doi: 10.1016/S0046-8177(86)80576-7.
39. Shehata BM, Abramowsky CR. Alveolar capillary dysplasia in an infant with trisomy 21. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8:696-700.
40. Singh SA, Ibrahim T, Clark DJ, et al. Persistent pulmonary hypertension of newborn due to congenital capillary alveolar dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:349-353. doi: 10.1002/ppul.20244.
41. Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS, et al. Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations. *Am J Hum Genet.* 2009;84:780-791. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.05.005.
42. Steinhorn RH, Cox PN, Fineman JR, et al. Inhaled nitric oxide enhances oxygenation but not survival in infants with alveolar capillary dysplasia. *J Pediatr.* 1997;130:417-422. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70203-8.
43. Taylor PA, Dishop MK, Lotze TE. Congenital multilobar emphysema:a characteristic lung growth disorder attributable to Filamin A gene mutations. *Pediatr Radiol.* 2009;39(3):S516.
44. Thurlbeck WM, Kida K, Langston C, et al. Postnatal lung growth after repair of diaphragmatic hernia. *Thorax.* 1979;34(3):338-343. doi: 10.1136/thx.34.3.338.
45. Tschanz SA, Burri PH. Postnatal lung development and its impairment by glucocorticoids. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1997;16:247-249. doi: 10.1002/ppul.19502308128.
46. Tyrrell VJ, Asher MI, Chan Y. Subpleural lung cysts in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:145-8. doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199908)28:2<145::AID-PPUL11>3.0.CO;2-A.
47. Wigglesworth JS, Desai R. Is fetal respiratory function a major determinant of perinatal survival? *Lancet.* 1982;1:264-7. doi: 10.1016/S0140-6736(82)90986-2.
48. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997:a population-based study. *Lancet.* 2002;359:1019-25. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08092-3.

◆ Информация об авторах

Евгения Викторовна Бойцова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, лаборатория детской пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: evboitsova@mail.ru.

Дмитрий Юрьевич Овсянников — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии. ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com.

◆ Information about the authors

Evgeniya V. Boitsova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Children Pulmonary of the Research Institute of Pulmonology, State Budget Educational Institution "The First St Petersburg State Medical University". E-mail: evboitsova@mail.ru.

Dmitry Yu. Ovsyannikov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics. Russian Peoples' Friendship University. E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com.

ПОКАЗАТЕЛИ И ДИНАМИКА ТРАВМ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

© А.Г. Баиндурашвили¹, К.И. Шапиро², Л.А. Дроzhжина², А.Н. Вишняков¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Поступила в редакцию: 15.02.2016

Принята к печати: 01.04.2016

Резюме. Травматизм остается одной из важнейших медико-социальных проблем в России. Особое внимание в статье уделено детскому травматизму, особенно травмам костно-мышечной системы у детей и подростков в современных условиях. Травмы костно-мышечной системы у детей составляют 85–87 % от всех травм. Изучена частота и структура как отдельных групп травм, так и всех травм костно-мышечной системы у детей. Частота травм костно-мышечной системы у детей составляла от 156,8 до 170,7 на 1000 жителей 0–17 лет, что выше показателя травматизма всего населения в целом (115,8–118,7 ‰). Среди травм костно-мышечной системы у детей преобладают поверхностные травмы (с частотой 62,1–70,8 ‰), вывихи, растяжения, травмы мышц и сухожилий (22,4–25,8 ‰) и переломы костей верхних конечностей (20,5–24,6 ‰). Среди видов травматизма преобладали уличные и бытовые (суммарно 68–71 %), школьные травмы составляли 11–11,7 %, спортивные — 6,7–7,6 %. Выявлены особенности травм костно-мышечной системы у пациентов разного пола, виды травм. При всех видах повреждений преобладали мальчики, составляя от 53,8 до 66,7 % пострадавших детей. Особое внимание уделяется автодорожному травматизму у детей, который составляет 90–95 % от всех транспортных травм. Описаны некоторые показатели травматизма у детей, госпитализированных в специализированные стационары. В среднем в госпитализации нуждались 16 % травмированных, уровень госпитализации составил 26,3 случая на 1000 детей. С помощью метода наименьших квадратов удалось выявить тенденции развития травматизма костно-мышечной системы, а также рассчитать уровень этих показателей на 3 года вперед (до 2017 г.), т. е. составить математический тренд этого явления. Установлена тенденция к незначительному снижению показателя травматизма — на 0,2 случая на 1000 детей в год. Анализ статистических данных создает основу для углубленного изучения причин и обстоятельств травм, что позволяет разрабатывать рекомендации по их профилактике и организации медицинской помощи. Работа может быть полезна в плане перспективного развития детской травматологической службы в крупном городе.

Ключевые слова: травматизм; травма; костно-мышечная система; дети; Санкт-Петербург; тенденции и тренды травм; профилактика травм; организация детской травматологической службы.

INDICATORS AND DYNAMICS OF INJURIES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN CHILDREN OF ST PETERSBURG IN THE CURRENT CONDITIONS

© A.G. Baindurashvili¹, K.I. Shapiro², L.A. Drozhzhina², A.N. Vishniakov¹

¹Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia;

²First St Petersburg Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):113-120

Received: 15.02.2016

Accepted: 01.04.2016

Abstract. Injuries remain a most important problem in Russia. This article describes child injuries, especially child injuries of the musculoskeletal system in modern conditions. Injuries of the musculoskeletal system in children account for 85–87 % of all injuries. Studied the frequency and pattern of injuries of the musculoskeletal system in children. The frequency of injuries of the musculoskeletal system in children ranged from 156,8 before 170,7 per 1,000 population 0–17 years. Among the injuries was dominated by street and household (total of 68–71 %), school injury was 11–11,7 %, sports — 6,7–7,6 %. Analyzed injuries among patients of different sex. Among all types of injuries boys dominated, accounting for 53.8 to 66.7 % of the affected children. A special attention is paid to road injuries. This article describes some indicators of hospitalized injuries in children. The average hospitalization needed 16 % of injured,

the hospitalization rates were 26.3 per 1,000 children. Using the method of least squares, managed to get trends in the development of injuries and to calculate the level of injuries for the next 3 years. Installed a slight downward trend in the rate of injuries — 0.2 cases per 1000 children per year. The analysis of statistical data provides the basis for in-depth study of the causes and circumstances of injuries, that allows the development of recommendations for their prevention and organization of medical care. This work can be useful for prospective development of pediatric trauma care in a big city.

Keywords: injuries; injuries of the musculoskeletal system; children; St Petersburg; the child injury prevention; calculation of trends of musculoskeletal injuries; organization of pediatric trauma care.

Травматизм остается одной из важнейших социальных проблем не только системы здравоохранения, но и общества в целом. Особенно актуальны вопросы детского травматизма. Многие авторы отмечают существенно более высокие показатели частоты травм у детей в крупных городах, в промышленных центрах, в местах с интенсивным дорожным движением [1–3, 6, 7]. Среди причин общей заболеваемости детей (0–14 лет) и подростков (15–17 лет) в Санкт-Петербурге травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин заболеваний стоят на II месте (6–8 % в структуре общей заболеваемости) за последние годы [5]. Удельный вес инвалидов вследствие травм в структуре инвалидности детей за последние 10 лет составил в среднем 3,8 % [7]. Вместе с тем глубоких, комплексных исследований по изучению травматизма у детей в последние годы не проводилось, хотя ряд работ, в том числе и диссертационные исследования, был опубликован, но они были посвящены отдельным вопросам детского травматизма [4]. Для характеристики детского травматизма и, в частности, наиболее часто встречающихся травм костно-мышечной системы нами была изучена динамика и медико-социальные факторы травм у детей за последние 5 лет в крупном многомиллионном городе с использованием Ф. № 57 и других официальных статистических источников. В группу травм костно-мышечной системы были включены следующие диагнозы и группы диагнозов, указанные в Ф. № 57:

- поверхностные травмы;
- открытые раны, травмы кровеносных сосудов;
- переломы костей верхней конечности;
- переломы костей нижней конечности;

- переломы позвоночника, костей туловища, других и неуточненных областей тела;
- вывихи, растяжения и перенапряжения капсульно-связочного аппарата сустава, травмы мышц и сухожилий;
- разможения, травматические ампутации.

Кроме того, для характеристики госпитализированной заболеваемости детей с травмами, в том числе с травмами костно-мышечной системы, нами были использованы Ф. № 14 за 2010–2014 гг. Как известно, травмы у детей в Санкт-Петербурге занимают II место как в структуре общей заболеваемости детей и подростков, так и по показателям частоты заболеваемости. Наше исследование за последние 5 лет выявило, что частота травм костно-мышечной системы в 1,3–1,4 раза в разные годы (с 2010 по 2014 г.) выше, чем частота травматизма всего населения города (табл. 1).

Большое значение для организации специализированной травматологической помощи детям с повреждениями костно-мышечной системы в последние годы имеет частота разных травм по локализации, степени повреждения костей, мышц и других тканей и систем органов (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, ежегодно на протяжении всех 5 лет изучения I ранговое место занимают поверхностные травмы; II место — вывихи, растяжения, травмы мышц и сухожилий, их почти «догоняют» переломы костей верхних конечностей, однако средний показатель частоты у группы травм «вывихи» — 24,5 % — выше, чем у травмированных детей с переломами костей верхних конечностей — 21,7 % ($p < 0,01$). Таким образом, на III ранговом месте по частоте травм костно-мышечной системы у детей (0–17 лет) остаются пациенты с переломами костей верхних конечностей. На IV месте — пациенты

Таблица 1

Сравнительные показатели травматизма среди всего населения Санкт-Петербурга и частоты травм костно-мышечной системы у детей (0–17 лет) в Санкт-Петербурге с 2010 по 2014 г. (на 1000 населения)

Частота травм у разных групп населения	Условные обозначения	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Частота травм костно-мышечной системы у детей (‰)	X	156,8	168,4	170,7	159,5	161,0
Частота травм среди всего населения СПб (‰)	Y	115,8	118,2	118,7	118,4	117,7
X : Y		1,35	1,4	1,4	1,34	1,36

Таблица 2

Частота и ранги травм и групп травм костно-мышечной системы по локализации, степени повреждения и некоторым другим факторам в 2010–2014 гг. (на 1000 детей и подростков)

Травмы и группы травм костно-мышечной системы	Показатель частоты в разные годы за период от 2010 до 2014 г. (на 1000 детского населения) от min до max	Ранговые места травм и групп травм за 5 лет
Поверхностные травмы	62,1–70,8	I
Открытые раны и травмы кровеносных сосудов	16,6–18,0	IV
Переломы костей верхних конечностей	20,5–24,6	III
Переломы костей нижних конечностей	8,0–9,8	V
Переломы позвоночника, костей туловища, других и неуточненных областей	2,17–2,4	VI
Вывихи, растяжения, перенапряжения капсульно-связочного аппарата суставов, травмы мышц и сухожилий	22,4–25,8	II
Размозжения (раздавливания), травматические ампутации	0,06–0,09	VII

с «открытыми ранами», на V месте — травмированные с переломами костей нижних конечностей, VI ранговое место занимают пациенты с переломами позвоночника, костей туловища и на VII месте находятся пациенты с размозжениями, травматическими ампутациями. К счастью, таких пациентов немного — 0,06–0,08 %. Так, максимальный показатель за изученный период составил 0,09 % (в 2014 г.).

Таким образом, травмы костно-мышечной системы у детей (0–17 лет) с 2010 по 2014 г. составили подавляющее большинство в структуре «детских» травм (от 85,2 до 87 %). На все прочие травмы у детей приходилось от 13,0 % (в 2012 г.) до 14,8 % (в 2010 г.). Кроме показателей частоты травм костно-мышечной системы у детей за 2010–2014 гг., мы изучили и структуру этой совокупности травм (табл. 3).

Таблица 3

Структура травм костно-мышечной системы у детей (0–17 лет) Санкт-Петербурга с 2010 по 2014 г. (в %)

Диагнозы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	Колебания от min до max (%)	Ранговые места
Поверхностные травмы	46,5	46,3	48,2	47,8	46,6	46,3–48,2	I
Открытые раны, травмы кровеносных сосудов	13,1	12,2	12,3	12,1	12,3	12,1–13,1	IV
Переломы костей верхней конечности	15,4	16,8	14,8	14,9	15,2	14,8–16,8	III
Переломы костей нижней конечности	6,5	6,2	5,4	5,7	6,0	5,4–6,5	V
Переломы позвоночника, костей туловища, других и неуточненных областей тела	1,8	1,7	1,6	1,7	1,6	1,6–1,8	VI
Вывихи, растяжения и перенапряжения капсульно-связочного аппарата сустава, травмы мышц и сухожилий	16,7	16,7	17,6	17,7	18,2	16,7–18,2	II
Размозжения, травматические ампутации	0,06	0,06	0,06	0,05	0,06	0,05–0,06	VII
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	

Таблица 4

Удельный вес и средние значения лиц мужского пола у детей (0–17 лет) с различными травмами костно-мышечной системы с 2010 по 2014 г.

Диагнозы	Удельный вес пациентов мужского пола за период с 2010 по 2014 г. (min-max значения в %)	Средние величины долей пациентов мужского пола за весь период с 2010 по 2014 г. (в %)	Ранги
Поверхностные травмы	57,1–58,4	57,5	V
Открытые раны, травмы кровеносных сосудов	64–64,5	64,3	II
Переломы костей верхней конечности	63–65,7	64,9	I
Переломы костей нижней конечности	61–64,8	62,6	III
Переломы позвоночника, костей туловища, других и неуточненных областей тела	53–56,8	54,7	VI
Вывихи, растяжения и перенапряжения капсульно-связочного аппарата сустава, травмы мышц и сухожилий	53,8–54,7	54,5	VII
Размозжения, травматические ампутации	53,8–66,7	60,6	IV

По ранговым местам структура полностью совпадает с рангами частоты. Также на I месте — поверхностные травмы, а на VII месте — размозжения, травматические ампутации. Переломы костей верхней конечности, костей нижней конечности, переломы позвоночника, костей туловища в сумме колеблются от 21,8 до 25,1 % в разные годы. А поверхностные травмы и открытые раны в сумме составляют более 50 %: от 58,4 до 61,3 %. Изучение структуры травм костно-мышечной системы по полу показало, что среди таких пациентов преобладали лица мужского пола во всех группах диагнозов в течение всех 5 лет изучения (табл. 4).

Из таблицы 4 следует, что наибольший удельный вес пациентов мужского пола был среди травмированных с переломами костей верхней конечности — почти 65 %. Это и понятно: мальчики и подростки в большей степени, чем девочки, участвуют в подвижных рискованных мероприятиях, где нагрузка на руки может превышать предельно допустимые нормы. Чуть меньше удельный вес пациентов мужского пола с диагнозами «открытые раны» — 64,3 %. И здесь мальчики (0–14 лет) и подростки (15–17 лет) не всегда правильно могут рассчитать риски различных физических, игровых мероприятий, последствия воздействия острых предметов и т. д. Обычно девочки в таких мероприятиях при-

нимают участие значительно в меньшей степени, что связано с рядом факторов, в том числе с психолого-физиологическими особенностями женского организма. То же касается размозжений, травматических ампутаций, где удельный вес мальчиков превышает 60 %. А вот пациенты с «вывихами, растяжениями», «травмами мышц и сухожилий» разделились почти поровну, хотя и здесь лидируют мальчики (54,5 %). Как известно, эти повреждения часто встречаются во время спортивных мероприятий, где риски возникновения травм все-таки минимизированы, они имеют одинаковую степень влияния на всех участвующих детей независимо от пола.

Особое значение для профилактики травматизма, особенно у детей и подростков, имеет изучение видов происхождения травм. Нами были изучены виды происхождения травм у детей за тот же период. К сожалению, официальные статистические формы не позволяют выделить эти аспекты у детей с травмами костно-мышечной системы.

Среди всех видов травм у детей (0–17 лет) ежегодно на I месте были уличные травмы: min — 35,0 % (2012); max — 39,7 % (2013); на II месте — бытовой травматизм: min — 31,3 % (2011), max — 39,7 % (2013); на III месте — школьный травматизм: min — 11,0 % (2014), max — 11,7 % (2011); на IV месте — спортивный травматизм:

Таблица 5

Травматизм у детей и подростков по видам происхождения в Санкт-Петербурге за период с 2010 по 2014 г. (в %)

Годы	Виды травм						итого
	бытовые	уличные	транспортные	школьные	спортивные	прочие	
2010	34,4	36,6	0,8	11,6	7,3	9,3	100,0
2011	31,3	37,5	1,0	11,7	7,2	11,3	100,0
2012	32,7	35,0	0,9	11,6	7,2	12,6	100,0
2013	33,3	39,7	0,8	11,1	6,7	8,3	100,0
2014	34,0	37,9	0,7	11,0	7,6	8,8	100,0

min — 6,7% (2013), max — 7,6% (2014), на V месте — транспортный травматизм: min — 0,7% (2014), max — 1,0% (2011) (табл. 5).

Следует отметить, что существенных отклонений тех или иных видов травматизма от средних величин практически не наблюдается. Стабильны доли школьного и спортивного травматизма. Транспортный травматизм в структуре всех видов детских травм колебался за изученные годы от 0,7 до 1,0%. Вместе с тем остается очень высокой доля автодорожного травматизма среди всех транспортных травм. Лишь в 2010 г. эта доля составила 84%, а во все последующие годы она превышала 90% и даже 95%: 2011 г. — 93,1%, 2012 г. — 93,3%, 2013 г. — 95,1%, 2014 г. — 94,1% (рис. 1).

Как известно, определенная часть пациентов с тяжелыми травмами поступает для лечения в стационар. Всего среди детей с травмами госпитализируется за год в среднем 15–17% (например, в 2013 г. — 16,4%), причем более 90% детей с травмами госпитализируется на травматологические койки по экстренным показаниям. В расчете на 1000 детей уровень госпитализированной заболеваемости с травмами в специализированных травматологических отделениях составляет 26,3 случая госпитализации. Причем госпитализи-

рованная заболеваемость детей до 1 года (например, в 2013 г.) по поводу травм, отравлений и других последствий воздействий внешних причин составляет 2,2 случая госпитализации на 1000 детей, все переломы костей в этом же году составили 7,8 случая госпитализации на 1000 детей. Среди всех госпитализированных детей с травмами костно-мышечной системы доля детей с переломами составила 5,5–6,5%.

Анализ данных официальной статистики об уровнях и локализациях повреждений костно-мышечной системы и видов травматизма создает базу для углубленного изучения причин и обстоятельств травм. Эти материалы, в свою очередь, позволяют разработать рекомендации по профилактике травм у детей (0–14 лет) и подростков (15–17 лет).

Для планирования специализированной травматологической помощи детям на всех уровнях (амбулаторная травматологическая помощь, скорая медицинская помощь, специализированная стационарная помощь, реабилитация детей после основного лечения), для создания стройной системы детской травматологической помощи необходимо знать не только показатели заболеваемости (травматизма) детей (0–17 лет), но и тенденции, которые уже сегодня формируются среди травмированного кон-



Рис. 1. Удельный вес автодорожного травматизма среди всех транспортных травм у детей Санкт-Петербурга за 2010–2014 гг. (в %)

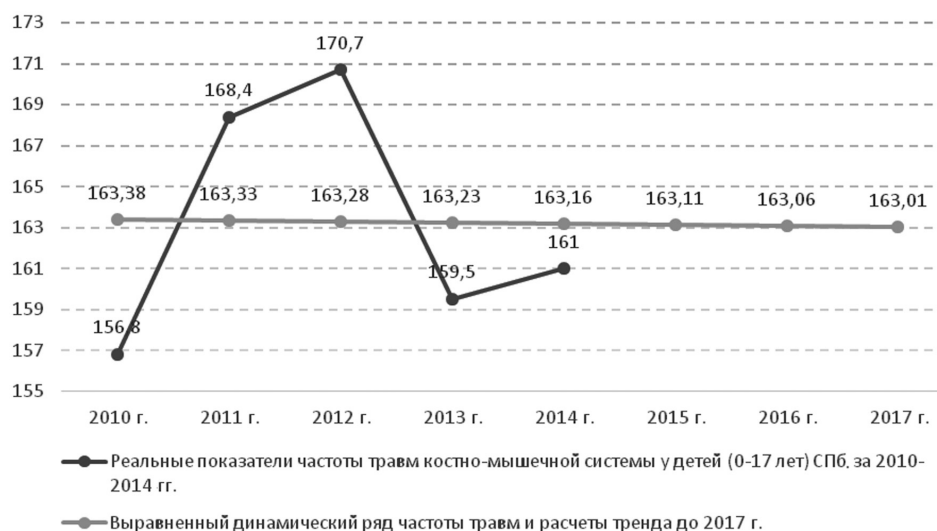


Рис. 2. Динамика частоты травм костно-мышечной системы у детей (0–17 лет) Санкт-Петербурга (реальные показатели и выравненный динамический ряд), тренд до 2017 г.



Рис. 3. Динамика переломов костей верхней конечности у детей (0–17 лет) Санкт-Петербурга за 2010–2014 гг. (на 1000 детей) и выравненный динамический ряд с расчетным трендом на 3 года

тингента и с помощью которых можно рассчитать и составить тренды на ближайшие годы.

В нашей работе мы попытались рассчитать тренды травматизма у детей и подростков за последние годы и сделать некоторые прогнозы на ближайшие 3 года (2015–2017) с помощью метода наименьших квадратов, который позволяет наиболее точно выравнять тенденции изучаемых явлений [8]. Мы рассчитали динамику частоты травм костно-мышечной системы в целом, динамику переломов костей верхней конечности и переломов костей нижней конечности. Затем с помощью метода наименьших квадратов мы выравняли полученные ди-

намические ряды и составили математические тренды травматизма на ближайшие 3 года (рис. 2–4).

Выравненный с помощью метода наименьших квадратов динамический ряд реальных показателей частоты травм костно-мышечной системы свидетельствует о том, что в этом явлении стала наблюдаться очень незначительная тенденция снижения частоты этой группы травм у детей. За 5 лет с 2010 по 2014 г. выравненные показатели сократились на 0,2 случая в расчете на 1000 детей. И если тенденция сохранится, то к 2017 г. выравненный показатель будет всего лишь 163‰, что даже на 2‰ выше реального уровня 2014 г. Тем не ме-

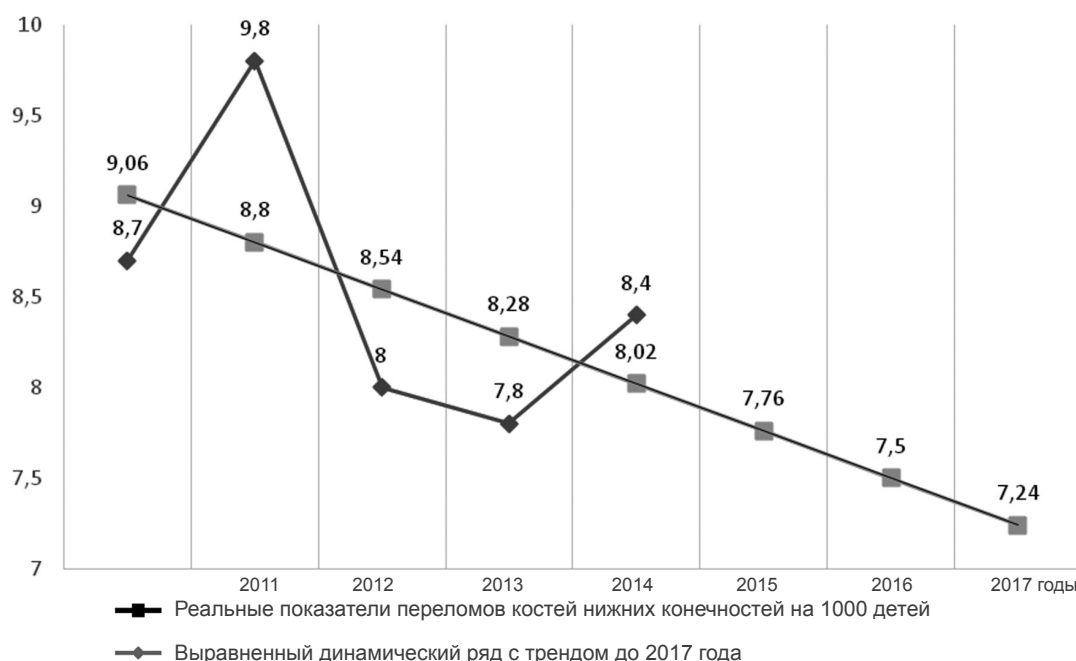


Рис. 4. Динамика переломов костей нижних конечностей у детей (0–17 лет) (реальные показатели на 1000 детей и выравненный динамический ряд) с расчетом тренда до 2017 г.

нее тенденция к незначительному снижению травм костно-мышечной системы у детей явно обозначилась. Особенно резко эта тенденция определяется в снижении частоты переломов костей верхней конечности.

Чуть с меньшей скоростью рассчитанные показатели характеризуют снижение частоты переломов костей нижней конечности (рис. 3, 4). И если сегодня травматологическая детская служба пока еще не ощущает этих тенденций, то лет через 20–25 они будут проявляться реально. А это в свою очередь заставляет думать и предпринимать конкретные практические шаги в направлении будущей реорганизации детской травматологической службы, в частности создания стационарных отделений реабилитации для пациентов после тяжелых травм, отделений реабилитации в детских поликлиниках и в детских травматологических кабинетах и отделениях (травмпунктах).

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Попова М.М. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России: Сборник трудов / под ред. акад. РАН С.П. Миронова; ФГБУ «ЦИТО им. А.Н. Приорова». – М., 2014. [Andreeva TM, Ogryzko EV, Popova MM. Travmatizm, ortopedicheskaya zabolevaemost', sostoyanie travmatologo-ortopedicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii. Ed by S.P. Mironova. FGBU "ZITO im. A.N. Priorova". Moscow; 2014. (In Russ).]
2. Баиндурашвили А.Г., Соловьева К.С., Залетина А.В., и др. Детский травматизм и оказание специализированной помощи детям Санкт-Петербурга // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2013. – Т. 1. – № 1. – С. 4–9. [Baindurashvili AG, Solov'yeva KS, Zaletina AV, et al. Detskiy travmatizm i okazanie spetsializirovannoy pomoshchi detyam Sankt-Peterburga. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2013;1(1):4-9. (In Russ).]
3. Баиндурашвили А.Г., Соловьева К.С., Залетина А.В. Травматизм и ортопедические заболевания детей России в 2013 г. Организация специализированной помощи детскому населению // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2014. – Т. 2. – № 4. – С. 3–7. [Baindurashvilil AG, Solov'yeva KS, Zaletina AV. Travmatizm i ortopedicheskie zabolevaniya detey Rossii v 2013 g. Organizatsiya spetsializirovannoy pomoshchi detskomu naseleniyu. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2014;2(4):3-7. (In Russ).]
4. Битюков К.А. Диспансеризация детей-инвалидов Санкт-Петербурга с заболеваниями и последствиями повреждений опорно-двигательного аппарата: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – С. 22. [Bityukov KA. Dispanserizatsiya detey-invalidov Sankt-Peterburga s zabolevaniyami i posledstviyami povrezhdeniy oporno-dvigatel'nogo apparata. [dissertation]. Saint Petersburg; 2005:22. (In Russ).]

5. Итоги работы в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга в 2012 г. и основные задачи на 2013 г. / Под ред. В.М. Колабутина. – СПб.: ООО «Береста», 2013. – С. 244. [Itogi raboty v sfere zdravookhraneniya Sankt-Peterburga v 2012 g. i osnovnye zadachi na 2013 g. Ed by V.M. Kolabutina. Saint Petersburg: ООО "Beresta". 2013. – С. 244. (In Russ).]
6. Миронов С.П., Андреева Т.М., Какорина Е.П., Огрызко Е.В. Информационное обеспечение статистики травматизма в зарубежных странах // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. – Т. 4. – С. 3–8. [Mironov SP, Andreeva TM, Kakorina EP, Ogryzko EV. Informatsionnoe obespechenie statistiki travmatizma v zarubezhnykh stranakh. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2013;4:3-8. (In Russ).]
7. Михайлова А.И. Инвалидность вследствие травм и других внешних воздействий у детей в Российской Федерации и комплексная медико-социальная реабилитация: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2011. – С. 19. [Mikhaylova AI. Invalidnost' vsledstvie travm i drugikh vneshnikh vozdeystviy u detey v Rossiyskoy Federatsii i kompleksnaya mediko-sotsial'naya reabilitatsiya [dissertation]. Moscow; 2011: 19. (In Russ).]
8. Шапиро К.И., Гусев О.А., Кочорова Л.В., и др. Основные методы статистического исследования: Методические указания. – СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗРФ, 2012. – С. 58. [Shapiro KI, Gusev OA, Kochorova LV, et al. Osnovnye metody statisticheskogo issledovaniya: Metodicheskie ukazaniya. Saint Petersburg: Izd-vo GBOU VPO PSPbGMU im. I.P. Pavlova MZRF; 2012;58. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Алексей Георгиевич Баиндурашвили – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор. ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: info@rostopner.ru.

Клара Ильинична Шапиро – д-р мед. наук, профессор, кафедра общественного здоровья и здравоохранения. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова». E-mail: Gula2001@mail.ru.

Людмила Александровна Дрожжина – канд. мед. наук, доцент кафедры лечебной физкультуры и физических методов лечения. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова». E-mail: Drozhgina-l-a@mail.ru.

Александр Николаевич Вишняков – клинический ординатор. ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: van287641@gmail.com.

◆ Information about the authors

Alexei G. Baindurashvili – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, RAS Corresponding Member, Director. Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics under the Ministry of Health. E-mail: info@rostopner.ru.

Klara I. Shapiro – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Helth Care. First St Petersburg Pavlov State Medical University. E-mail: Gula2001@mail.ru.

Lyudmila A. Drozhzhina – MD, PhD, Associate Professor, Physical Therapy Department. First St Petersburg Pavlov State Medical University. E-mail: Drozhgina-l-a@mail.ru.

Alexander N. Vishniakov – Resident Doctor. Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics under the Ministry of Health. E-mail: van287641@gmail.com.

НОВООБРАЗОВАНИЯ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН СИНДРОМА ПАЛЬПИРУЕМОЙ ОПУХОЛИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ

© А.А. Костылев¹, В.Б. Силков², М.Б. Белогурова²

¹ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 04.02.2016

Принята к печати: 01.06.2016

Резюме. Синдром пальпируемой опухоли брюшной полости у детей является сложной диагностической проблемой. Трудности связаны с большим количеством нозологических единиц, лежащих в основе данного синдрома, зачастую стертой клинической картиной и поздним обращением к врачу. В настоящей статье мы постараемся осветить проблемы диагностики и лечения именно онкологических заболеваний как одной из причин синдрома пальпируемой опухоли брюшной полости. С жалобами на пальпируемое образование подавляющее большинство пациентов обращаются за медицинской помощью к педиатрам или врачам общей практики. Пролонгация сроков установления диагноза нередко и напрямую связана с двумя факторами: низкой онкологической настороженностью педиатров (реже — детских хирургов) и невнимательным отношением родителей к начальным проявлениям онкологического заболевания у ребенка. Мы постарались описать наиболее характерные симптомы, присущие большинству опухолей с локализацией в брюшной полости, малом тазу и забрюшинном пространстве. Также приводятся данные о лабораторных и инструментальных методах исследования, используемых в диагностике опухолей, где наряду с «рутинными», такими как клинический анализ крови, ультразвуковое исследование брюшной полости, в ряде случаев выполняется определение специфических опухолевых маркеров. Представлены результаты сравнительного анализа и выделены отличительные признаки доброкачественных и злокачественных опухолей данной локализации. Приведены базовые принципы лечения солидных опухолей у детей. Статья ориентирована прежде всего на участковых педиатров, детских хирургов и врачей общей практики.

Ключевые слова: абдоминальные опухоли; синдром пальпируемой опухоли; новообразования у детей; диагностика и лечение опухолей.

NEOPLASMS, AS ONE OF THE CAUSES OF THE SYNDROME OF PALPABLE ABDOMINAL TUMOR IN CHILDREN

© A.A. Kostylev¹, V.B. Silcov², M.B. Belogurova²

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):121-126

Received: 04.02.2016

Accepted: 01.06.2016

Abstract. Syndrome of palpable abdominal tumor in children is a difficult diagnostic problem. The difficulties associate with many disease entities that underlie this syndrome, often erased clinical picture and late referral to a doctor. In this article we will try to clarify the problems of diagnosis and treatment of exactly oncological diseases, as a cause of the syndrome palpable abdominal tumor. The vast majority of patients with complaints palpable education seek medical care to pediatricians or general practitioners. Prolongation of the diagnosis is often and directly associate with two factors: low oncological alertness by pediatricians (rarely by Pediatric Surgeons) and the lack of attention of parents to the initial manifestations of tumor in children. We have tried to describe the most characteristic symptoms inherent in the majority of tumors localized in the abdomen, the pelvis and the retroperitoneal space. Also there is information about on laboratory and instrumental methods of research used in the diagnosis of tumors, side by side the "routine" methods such as the complete blood count, abdominal ultrasound, in some cases, determination of specific tumor markers. There are the results of the comparative analysis and distinctive features of benign and malignant tumors of this localization are highlighted. Also the basic principles of the treatment of solid tumors in children are presented in this article. The article is focused primarily on all pediatricians, pediatric surgeons and general practitioners.

Keywords: abdominal tumor; syndrome of palpable tumors; tumors in children; diagnosis and treatment of tumors.

Синдром пальпируемой опухоли брюшной полости у детей является сложной диагностической проблемой. Трудности связаны с большим количеством нозологических единиц, лежащих в основе данного синдрома, зачастую стертой клинической картиной и поздним обращением к врачу.

Под синдромом пальпируемой опухоли брюшной полости (СПОБП) подразумевают наличие пальпируемого образования в любой области брюшной полости, что является признаком патологии, требующей неотложной и правильной диагностической и лечебной тактики [1].

Можно выделить три основные причины, лежащие в основе СПОБП:

- 1) опухоли (доброкачественные и злокачественные);
- 2) острая хирургическая патология — абсцессы и инфильтраты, некоторые виды кишечной непроходимости (инвагинация), гематомы;
- 3) другие причины и заболевания — паразитарные (эхинококковые и альвеококковые кисты), пороки развития (пилоростеноз, гидронефроз, кисты брыжейки и урахуса, дивертикулы), заболевания, протекающие с гепато/спленомегалией [1].

В настоящей статье мы постараемся осветить проблемы диагностики и лечения именно онкологических заболеваний как одной из причин СПОБП.

В экономически развитых странах Европы и в США смертность детей от злокачественных процессов занимает второе место, уступая только несчастным случаям [2]. Одной из главных проблем онкологии детского возраста всегда являлась поздняя диагностика заболевания, что напрямую влияет на конечные результаты лечения [2]. Опухолевые процессы брюшной полости и забрюшинного пространства у детей являются одними из самых трудных в плане ранней диагностики [3, 4]. С жалобами на пальпируемое образование подавляющее большинство пациентов (около 80%) обращаются за медицинской помощью к педиатрам или врачам общей практики. Пролонгация сроков установления диагноза нередко и напрямую связана с двумя факторами: низкой онкологической настороженностью педиатров (реже — детских хирургов) и невнимательным отношением родителей к начальным проявлениям онкологического заболевания у ребенка [1, 2]. Несмотря на то что часто родители сами во время игры или купания ребенка обращают внимание на асимметрию, увеличение размеров живота и/или наличие «плотного шара», отсутствие в большинстве случаев ярких и специфических проявлений заболевания усыпляет их бдительность; таким образом, родители медлят с обращением к врачу. Наряду с этим около половины случаев обнаружения объемного образо-

вания брюшной полости — это случайные находки во время диспансерного осмотра ребенка в поликлинике. Зачастую в этих случаях педиатры не торопятся сразу назначать необходимый спектр исследований и дело ограничивается консультацией хирурга. Также подобные «случайные находки» обнаруживаются при проведении визуализирующих методов исследования, таких как рентгенография и УЗИ, выполняемых в плановом порядке или по поводу других заболеваний.

В случаях когда объемное образование брюшной полости имеет незначительные размеры и не изменяет внешний вид передней брюшной стенки, оно может оставаться незамеченным длительное время.

При обращении ребенка с СПОБП перед врачом встает ряд задач:

- определить органопринадлежность, причину и характер поражения;
- определить объем и последовательность диагностических мероприятий;
- наметить лечебную тактику [1].

При решении данных задач необходимо ориентироваться на:

- 1) знания нормальной и топографической анатомии;
- 2) специфическую клиническую картину при определенных заболеваниях;
- 3) данные анамнеза [1].

Что же может навести врача на мысль об опухолевом процессе?

При сборе жалоб и анамнеза необходимо акцентировать свое внимание на следующих моментах.

1. Время появления первых симптомов, темп роста самой опухоли или появление новых симптомов. В случае опухолевой природы СПОБП, даже когда в настоящий момент развилась острая картина, требующая неотложных мероприятий, при подробном расспросе родители, как правило, отмечают ранее возникшие признаки болезни. Только некоторые из онкологических заболеваний (например, лимфома) могут развиваться стремительно, в большинстве же случаев это относительно длительно текущий процесс.
2. Эпизоды частичной или полной обструкции желудочно-кишечного или мочеполового трактов в анамнезе, что включает в себя случаи копростазов или задержки мочи.
3. Наличие общих симптомов, таких как бледность, потеря массы тела, стойкая лихорадка неинфекционного генеза, снижение аппетита, изменение поведения (раздражительность, снижение активности, беспокойство, нарушение сна). Несмотря на то что данные симптомы неспецифичны, в совокупности с другими признаками они могут навести на мысль о наличии онкологического заболевания.

4. «Пренатальный» анамнез. Это имеет большое значение в случаях обращения с новорожденными детьми или детьми раннего возраста. Стоит обратить особое внимание на результаты УЗИ, по которым можно судить о количестве околоплодных вод; поли- или олигогидрамнион может указывать на почечную природу процесса.
5. Наличие примеси крови в кале и/или моче может свидетельствовать о поражении желудочно-кишечного и/или мочевыделительного тракта.
6. Боли в животе, рвота, диарея, запор, нарушение мочеиспускания — наиболее частые неспецифические симптомы, сопутствующие опухолевому процессу в брюшной полости.

При объективном осмотре следует обращать внимание на:

- общий внешний вид — истощенность, болезненность;
- кожные покровы — бледность, желтушность, геморрагическая сыпь, наличие гематом, акне, стрий;
- сердечно-сосудистую систему — утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, тахикардия, артериальная гипертензия, набухание подкожных вен;
- дыхательную систему — хрипы, кашель, одышка (может указывать на наличие метастазов);
- осмотр промежности — развитие наружных половых органов, изменения в области анального отверстия;
- визуализируемое или пальпируемое увеличение любых лимфатических узлов;
- увеличенные размеры живота, асимметрию, отставание какой-либо области в акте дыхания, «голову медузы», асцит. При пальпации — наличие мышечной защиты, пальпируемое образование, оценка его плотности, консистенции, подвижности, размеров. При аускультации — угнетение перистальтики [7–10].

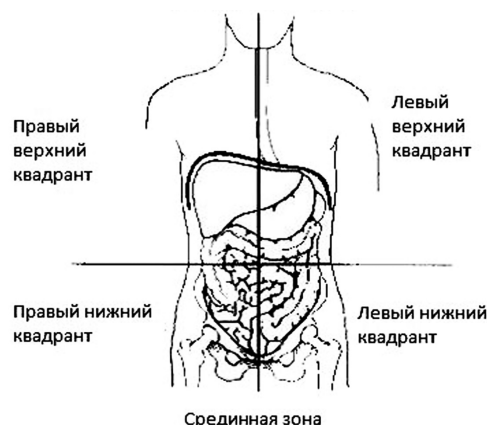


Рис. 1. Деление области живота

При подозрении на наличие новообразования брюшной полости для более точного описания его локализации ряд авторов предлагает делить область живота на 4 квадранта и срединную зону (рис. 1) [11].

Наиболее значимые для детского возраста органы в отношении их опухолевого поражения: печень, почки, надпочечники, симпатический ствол, селезенка, лимфатические узлы, яичники, кишечник, а также костная система — позвоночник, кости таза, ребра [11].

В соответствии с этим можно выделить ряд опухолей, наиболее распространенных в детском возрасте (табл. 1) [11].

При подозрении на абдоминальное новообразование необходимо выполнить ряд обязательных лабораторно-инструментальных методов исследования.

1. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза — наиболее доступный, безопасный и информативный метод исследования, который в настоящее время стал рутинным.

УЗИ позволяет не только визуализировать и описать новообразование и его взаимоотношение с соседними органами, но и с определенной долей вероятности судить о характере процесса.

Таблица 1

Наиболее распространенные в детском возрасте опухоли брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза

Орган	Злокачественные	Доброкачественные
Надпочечники	• Нейробластома. • Ганглионейробластома. • Аденокортикальный рак. • Феохромоцитома	• Аденома. • Ганглионеврома
Почки	• Опухоль Вилмса. • Нефробластоматоз. • Почечноклеточная карцинома	• Аденома. • Кисты
Печень	• Гепатобластома. • Гепатоцеллюлярный рак. • Метастатическое поражение печени	• Гемангиома. • Фокальная нодулярная гиперплазия. • Кисты
Мочеполовой тракт (мочевой пузырь, матка с придатками)	• Злокачественные герминогенные опухоли. • Рабдомиосаркома	• Тератомы. • Кисты яичника

Таблица 1 (Окончание)

Орган	Злокачественные	Доброкачественные
Селезенка и лимфатические узлы	• Лейкозы острые хронические. • Лимфомы. • Метастатическое поражение лимфатических узлов	• Гемангиома
Симпатический ствол	• Нейробластома. • Ганглионейробластома	• Ганглионеврома
Стенка брюшной полости и малого таза	• Злокачественные герминогенные опухоли. • Рабдомиосаркома. • Остеогенная саркома. • Саркома Юинга. • Метастатическое поражение костей	• Липома, гемангиома. • Тератомы

Ультразвуковыми признаками доброкачественных новообразований являются:

- неинвазивный рост (правильная форма, ровно очерченный контур);
- преимущественная однородность структуры;
- чаще малая или умеренная васкуляризация;
- сосудистый рисунок органа, из которого исходит образование, не деформирован;
- при проведении компрессии образования датчиком или рукой оно изменяет свою форму, смещается [1].

Ультразвуковыми признаками злокачественных опухолей являются:

- признаки инвазивного роста (неправильная, неопределенная форма, неровный контур и неоднородная структура, визуализация задней стенки образования часто затруднена);
- гиперваскуляризация образования, хаотичное расположение сосудов. При этом сосудистый рисунок органа-источника деформирован опухолью, также возможно выявление инвазии сосудов;
- образование, как правило, несмещаемое [1].

2. КТ брюшной полости, малого таза и грудной клетки с контрастированием. В случае доброкачественного процесса на компьютерной томограмме наблюдается незначительное накопление контраста в образовании и отсутствие инвазии в соседние органы.

Злокачественные образования характеризуются [1, 12, 13]:

- инвазией опухоли в соседние органы и ткани;
- наличием зон некрозов, кальцинатов;
- тромбозами крупных сосудов;
- интенсивным накоплением контраста;
- увеличением регионарных лимфоузлов;
- наличием метастазов.

Компьютерная томография грудной клетки необходима для исключения метастатического поражения легких и грудной стенки.

С этой целью может использоваться также Rg-графию, однако данный метод значительно уступает по информативности КТ [1, 12, 13].

Наличие изменений в рутинных лабораторных исследованиях может навести на мысль о наличии опухоли, а также позволит предположить ее характер.

Ниже приведены возможные варианты.

- Клинический анализ крови — в случае опухолей, протекающих с поражением костного мозга (гемобластозы, метастатическое поражение при нейробластоме и т. д.), часто наблюдается угнетение кроветворения по тому или иному росту кроветворения. Наиболее часто страдают эритроидный и мегакариоцитарный ростки, что проявляется снижением уровня гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов. Также возможно угнетение лейкоцитарного звена. В ряде случаев, напротив, можно наблюдать повышение тех или иных показателей, что связано с продукцией опухолью факторов роста (паранеопластический гранулоцитоз при лимфоме Ходжкина, эритроцитоз при опухоли Вилмса).
- Биохимический анализ крови — повышение уровня АлАТ, АсАТ, ГГТП, БРБ — выявляется при поражении печени (гепатобластома), ЩФ — костной системы (костные саркомы), ЛДГ, мочевой кислоты, электролитные сдвиги могут быть следствием синдрома лизиса опухолевых клеток (лимфомы, например). Гипопротеинемия, гипоальбуминемия — снижение белково-синтетической функции печени, проявление общего истощения.
- Общий анализ мочи — гематурия, протеинурия указывают на поражение мочевой системы [6, 7, 11].

Наряду с рутинными методами возможно определение опухолевых маркеров в крови и моче. Данный метод является специфичным методом диагностики.

Термин «опухолевые маркеры» объединяет широкий спектр различных высокомолекулярных ве-

ществ, продуцируемых опухолевыми клетками, включая фетальные белки, гормоны, ферменты, антигенные детерминанты, определяемые с помощью моноклональных антител, фрагменты молекул глобулинов и т. д. [6].

- Альфа-фетопrotein (АФП) и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) — маркеры герминогенных опухолей и злокачественных опухолей печени.
- Нейронспецифическая энолаза (NSE) — маркер опухолей, исходящих из нервной ткани (нейробластома, ПНЕО-примитивные нейроэктодермальные опухоли, саркома Юинга).
- Ванилилминдальная (ВМК) и гомованилиновая (ГВК) кислоты в моче — метаболиты катехоламинов — маркер нейробластомы, а также катехоламин-продуцирующих опухолей (феохромочитома) [6, 11].

Общепризнанное разделение опухолей на доброкачественные и злокачественные патогенетически и клинически обосновано в связи с наличием между ними характерных дифференциально-диагностических отличий, которые проявляются не только в результатах лабораторных и инструментальных тестов, но и в клинической картине [1].

Прежде всего стоит обращать внимание на следующие параметры.

- Возраст пациента — наибольшие цифры заболеваемости отмечаются у детей до года. Для детей младше 2 лет наиболее вероятно возникновение нейробластомы или гепатобластомы, тогда как для более старших детей характерно появление опухоли Вилмса, гепатоцеллюлярного рака, опухолей мочеполовой системы и герминогенных опухолей.
- Доброкачественные опухоли брюшной полости и забрюшинного пространства, как правило, характеризуются медленным ростом, клиническая симптоматика чаще появляется при больших размерах или сдавлении соседних органов и нарушении их функции. Общее состояние пациента удовлетворительное даже при гигантских размерах опухоли, значимые изменения в анализах крови, мочи и биохимических показателях отсутствуют, лабораторные показатели опухолевых маркеров — в пределах нормы.

Злокачественные новообразования могут сопровождаться специфическими признаками паранеопластического синдрома, особенно на поздних стадиях: снижением аппетита, субфебрилитетом, анемией, стойким повышением СОЭ, гематурией (при опухолях почки или инвазии опухоли в почку), гиперфибриногенемией и повышением уровня опухолевых маркеров [1, 11]. Однако необходимо иметь в виду, что в ряде случаев при

наличии злокачественной опухоли общее состояние ребенка никак не нарушается (например, опухоль Вилмса).

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения онкологической патологии у детей применяется три метода.

- Хирургический.
- Лучевой.
- Химиотерапевтический.

Исторически первым методом был хирургический, затем с 50-х гг. XX в. появилась возможность использовать рентгеновское излучение в лечебных целях. Позже всех в практику вошла химиотерапия — высокоэффективный метод лечения большинства опухолей у детей.

Современное лечение злокачественных опухолей — это программное, протокольное лечение, разработанное на основе знаний особенностей биологического поведения опухолей, фармакодинамики и фармакокинетики различных препаратов, комбинации и последовательности применения терапевтических методов, а также последствий их применения [5]. Как правило, лечение включает в себя сочетание двух (комбинированная терапия) или же всех трех (комплексная терапия) методов. В ряде случаев возможно изолированное применение химиотерапии (большинство форм лейкозов и лимфом), однако для лечения солидных опухолей (к которым относится большая часть опухолей брюшной полости у детей) используют комбинацию химиотерапии с лучевым и/или хирургическим методом, который и в настоящее время не утратил свою значимость. Радикальное удаление солидной опухоли является решающим прогностическим фактором, предопределяющим излечение и длительную выживаемость больных [5]. При выполнении хирургического вмешательства очень важно сочетать радикальность операции с максимальным сохранением здоровых тканей, а также стараться свести к минимуму калечащие последствия оперативного лечения. Поэтому одной из важнейших задач является определение показаний к оперативному лечению и последовательности его применения относительно других методов.

Стоит сказать об отличиях солидных опухолей у детей от «рака взрослых»:

- чувствительность к цитостатикам — практически все опухоли детского возраста восприимчивы к химиотерапии. Возможен регресс опухоли более чем на 50 %;
- распространенность процесса в момент диагностики — зачастую на момент установления диагноза процесс носит генерализованный характер [5].

Данные особенности подчеркивают значение химиотерапии, с одной стороны, и необходимость выбора правильной последовательности методов лечения — с другой.

В связи с этим оправдана следующая этапность лечения солидных опухолей у детей:

- вводная (индукционная, неоадьювантная) химиотерапия, позволяющая уменьшить размеры опухоли;
- хирургическое вмешательство;
- послеоперационная (адьювантная) химио/лучевая терапия — по показаниям [5].

Необходимо подчеркнуть, что для лечения злокачественных опухолей у детей необходимо участие целого ряда специалистов, включающего в себя врача-химиотерапевта (детский онколог), врача лучевой терапии, детского хирурга-онколога (зачастую бригады хирургов), детского реаниматолога, детского психолога, врачей лучевой, лабораторной диагностики, патологов и гистологов, специализирующихся на онкологических заболеваниях. Таким образом, помощь детям, страдающим онкологическими заболеваниями, должна оказываться в профильных стационарах, где обеспечены все условия, необходимые для эффективного и безопасного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М. Д., Маякова С. А., Менткевич Г. Л., Поляков В. Г. Детская онкология. Национальное руководство. – М.: 2012. [Aliiev MD, Mayakova SA, Mentkevich GL, Polyakov VG. Detskaya onkologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow; 2012. (In Russ).]
2. Белогурова М.Б. Детская онкология. – СПб.: СпецЛит, 2002. [Belogurova MB. Detskaya onkologiya. Saint Petersburg: SpetsLit; 2002. (In Russ).]
3. Грона В.Н., Журило И.П., Литовка В.К., и др. Синдром пальпируемой абдоминальной опухоли // Здоровье ребенка. – 2007. – Т. 1. – № 4. [Grona VN, Zhurilo IP, Litovka VK, et al. Sindrom pal'piruemoy abdominal'noy opukholi. *Zdorov'ye rebenka*. 2007;4(4) (In Russ).]
4. Голдобенко Г.В., Дурнов Л.А. Детская онкология. – М.: Медицина, 2002. [Goldobenko GV, Durnov LA. Detskaya onkologiya. Moscow: Meditsina; 2002. (In Russ).]
5. Дмитриев Д.В., Дмитриева Е.Ю., Катилов А.В., Калинин А.А. Синдром опухоли брюшной полости у детей // Здоровье Украины. – 2011. – Февраль. – С. 54–56. [Dmitriev DV, Dmitrieva EYu, Katilov AV, Kalinchuk AA. Sindrom opukholi bryushnoy polosti u detey. *Zdorov'ye Ukrainy*. 2011;Fevral':54-56. (In Russ).]
6. Журило И.П., Литовка В.К., Москаленко В.З. Опухоли и опухолеподобные заболевания у детей. – Донецк: Донецчина, 2003. [Zhurilo IP, Litovka VK, Moskalenko VZ. Opukholi i opukholepodobnye zabolevaniya u detey. Donetsk: Donechchina; 2003. (In Russ).]
7. Azarshahin M, Ehsani MA, Nahvi H, et al. A review of 25 years experience in 461 cases of pediatric abdominal mass. *Iranian J of Blood and Cancer*. 2011;3(2).
8. Souba Wiley W, Mitchell P, Fink MD, et al. ACS Surgery: Principles & Practice. WebMD Inc, 2006.
9. Caty MG, Glick PL, Irish MS, et al. The approach to common abdominal diagnoses in infants and children. Part II. *Pediatric Clinic North America*. 1998.;45(4):729-772. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70043-2.
10. Coran GA, Grosfeld JA, O'Neill JA, et al. Fonkalsrud: Pediatric Surgery, 6th ed. Mosby. 2006;229-234.
11. Kaste SC, McCarville MB. Imaging pediatric abdominal tumors. *Semin Roentgenol*. 2008;43(1):50-59. doi: 10.1053/j.ro.2007.08.007.
12. Ahmad CE, Riad MR, Warren P, et al. A Child with an Abdominal Mass. *Hospital Physician* February. 2006;37-42.
13. Olson OE. Imaging of abdominal tumors: CT or MRI *Pediatr Radiol*. 2008;38(S3):452-458. doi: 10.1007/s00247-008-0846-5.

◆ Информация об авторах

Александр Андреевич Костылев — ординатор, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: aka181091@gmail.com.

Вячеслав Борисович Силков — канд. мед. наук, доцент, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: silkucci@mail.ru.

Маргарита Борисовна Белогурова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

◆ Information about the authors

Alexandr A. Kostylev — Resident doctor, Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: aka181091@gmail.com.

Vyacheslav B. Silkov — MD, PhD, Associate Professor, Department of With a Course of Radiation Oncology Diagnostics and Radiotherapy. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: silkucci@mail.ru.

Margarita B. Belogurova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of With a Course of Radiation Oncology Diagnostics and Radiotherapy. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ АНГИОГЕНЕЗА

© Н.А. Верлов¹, А.П. Трашков², М.А. Пахомова³, Н.В. Хайцев³, Е.И. Малышев¹

¹Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет;

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова;

³ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 20.02.2016

Принята к печати: 14.04.2016

Резюме. Успехи или неудачи исследователей в различных областях биологии и медицины обусловлены существованием или отсутствием моделей тех или иных физиологических или патологических процессов, удобных в использовании и адекватных клиническим проявлениям, которые бы обладали при этом достаточной предиктивной способностью. Несмотря на значительное разнообразие моделей, применяемых в современной ангиологии, ни одна не является «золотым стандартом» и не может служить эталоном и отправной точкой при разработке новых методов лечения, направленных на кровеносные сосуды. Необходимость использования различных моделей в исследовании каждого из этапов ангиогенеза составляет одну из главных трудностей при формировании универсальной картины протекания ангиогенеза у людей и животных. Концепция ингибирования роста злокачественных новообразований путем блокирования факторов — индукторов ангиогенеза, рецепторов к ним или прямого разрушения стенки микрососудов послужила отправной точкой для углубленного исследования ангиогенеза на различных моделях *in vitro* и *in vivo*. Широкий спектр применяемых моделей онкогенеза позволяет изучить его с различных сторон, выявить общие закономерности опухолевого процесса, механизмы взаимодействия новообразований с различными тканями и органами, в том числе и системой кровообращения. Исследования на трансгенных животных позволили установить ключевую роль ангиогенеза в развитии организма, а также получить результаты, максимально близкие к эффектам, наблюдаемым при изучении различных аспектов ангиогенеза у человека.

Ключевые слова: ангиогенез; биомоделирование; опухоль; клеточные технологии.

BIOMODELLING ANGIOGENESIS

© N.A. Verlov¹, A.P. Trashkov², M.A. Pahomova³, N.V. Haitsev³, E.I. Malyshev¹

¹St Petersburg National Research Academic University, Russia;

²Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I.M. Sechenov, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician* (St. Petersburg), 2016;7(2):127-134

Received: 20.02.2016

Accepted: 14.04.2016

Abstract. Success or failure of studies in various areas of biology depend on the presence or absence of convenient and effective adequate models of pathologic processes with fair predictability. In spite of variability of models used in contemporary angiology neither of them can be considered to be “golden standard” or etalon for elaborating new methods targeted at blood vessels. The need for a score of different models for studies of each stage of angiogenesis is one of major difficulties in forming a universal concept describing angiogenesis in humans and animals. A hypothesis of malignant neoplasma growth inhibition by means of blocking angiogenesis inducing factors, their receptors or direct destruction of microvessels' wall is a starting point for profound angiogenesis studies using various *in vitro* and *in vivo* models. A wide spectrum of oncogenesis models allows to scrutinize it from various angles revealing general principles of neoplasma development, mechanisms of its interaction with normal tissues and organs, including the circulation system. Using transgenic c animals helped to disclose the key role of angiogenesis in the development of the organism as well as get results maximally close to the effects characteristic of studies of various aspects of angiogenesis in human beings.

Keywords: angiogenesis; biomodelling; tumor; cell-technologies.

Развитие традиционных моделей *in vivo* и *in vitro* для исследования ангиогенеза, начавшееся в прошлом столетии, интенсивно продолжается и в настоящее время. Использование современных биотехнологических и клеточных методических подходов в сочетании с микрофлюидными и литографическими технологиями позволяет в экспериментах воспроизводить состояния, наиболее приближенные к наблюдаемым в клинических условиях, чем это позволяют классические модели ангиогенеза. Примером таких подходов могут служить модели на трансгенных животных и новые классы биомоделей, такие как «орган-на-чипе» или комплексные микрофлюидные системы.

МОДЕЛИРОВАНИЕ АНГИОГЕНЕЗА *IN VITRO*

Первые наблюдения ангиогенеза *in vitro* были произведены Джудом Фолкманом (Moses Judah Folkman) более 35 лет назад [26]. Наблюдая культуру эндотелиоцитов, исследователи фиксировали самостоятельную организацию клеток в капиллярноподобные элементы микроангиона. Наличие в них просвета, достаточного для прохождения клеток крови, было подтверждено методами фазово-контрастной микроскопии и просвечивающей электронной микрографии. Просвет в капиллярноподобных структурах является важнейшим критерием, определяющим факт формирования сосуда, при работе с культурами эндотелиоцитов.

С точки зрения физиологии в идеальной модели ангиогенеза *in vitro* должны быть последовательно представлены все этапы развития кровеносного сосуда — от начальной миграции эндотелиоцитов до окончательного формообразования сосудистой трубки, развития внеклеточного матрикса и установления постоянной связи с системой уже функционирующих сосудов. Используемые в настоящее время модели, как правило, чаще всего подходят для описания лишь одного выбранного этапа ангиогенеза или его фрагмента (например, уровня экспрессии VEGF).

Длительный период исследования эндотелиоцитов *in vitro* в различных условиях среды привел к созданию большого количества хорошо описанных клеточных линий, морфологические, биохимические и культуральные особенности которых могут существенно различаться между собой [21]. Наличие подобного разнообразия позволяет исследователям, наряду с внедрением в научную работу современных технических средств, отбирать для изучения конкретных стадий ангиогенеза линии эндотелиоцитов, оптимально (по своему фенотипу и уровню экспрессии молекулярных маркеров) подходящих для решения поставленных задач.

Для поддержания нативных характеристик клеточной линии необходимо оптимально осуществлять жесткий контроль параметров среды после каждого посева. Линии эндотелиоцитов могут быть распределены в виде монослоя, отдельных клеток или встроены в различные слои в структуре трехмерной модели. Как в двухмерных, так и в трехмерных моделях можно создать пространственную структуру, в которой эндотелиоциты будут находиться в окружении клеток других типов (фибробластов, миоцитов, миобластов, кардиомиоцитов, гепатоцитов или опухолевых клеток) в зависимости от особенностей изучаемого процесса. Комплекс выбранных типов клеток диктует подбор параметров питательной среды и режима культивирования.

Выделяют три основных направления применения моделей *in vitro* для исследования отдельных стадий ангиогенеза: исследование пролиферативной активности, миграционной активности и дифференцировки эндотелиоцитов. Более сложные модели для комплексного изучения финальных этапов образования сети микрососудов широко используются для тестирования ангиогенных и антиангиогенных лекарственных соединений.

В формировании капиллярных трубочек участвуют эндотелиальные клетки, как покрывающие поверхность гелевого матрикса (обычно на основе коллагена или полимерного фибрина), так и находящиеся внутри геля, под воздействием факторов, стимулирующих пролиферацию, дифференциацию и фиксацию эндотелиоцитов. Как правило, такие относительно простые модели используются для скринингового исследования роли потенциальных модуляторов ангиогенеза. Развитие капилляров наблюдают в течение 4–24 часов, фиксируют на камеру для дальнейшего морфометрического анализа [30].

Используя более сложно устроенную гелевую матрицу (например, Matrigel) для создания трехмерной структуры сосудистых каналов, можно с высокой точностью воссоздать условия, в которых происходит ангиогенез *in vivo*. Наиболее часто применяют «сэндвич-модели» из чередующихся слоев эндотелиальных клеток и слоев внеклеточного матрикса (гель). На начальных этапах (0–7 сут) капиллярная сеть образуется только в горизонтальной плоскости. На второй неделе эксперимента ответвления сосудов прорастают в гель и формируют трехмерную сеть канальцев [27]. В качестве альтернативы «сэндвич-модели» применяются микросферы, покрытые эндотелиальными клетками, которые перемешиваются с гелевыми сферами. В таких условиях можно наблюдать формирование капиллярной сети уже на седьмой день [40]. Существенным

ограничением для вышеуказанных методов получения трехмерной структуры кровеносных сосудов *in vitro* является требование к толщине слоев геля — он должен быть достаточно тонким, чтобы обеспечить диффузию кислорода и питательных веществ к пролиферирующим клеткам, и при этом сохранять потенциал для пространственного роста канальцев.

Модели *in vitro* в основном используются для быстрого получения тех или иных количественных характеристик ангиогенеза или для оценки влияния факторов, влияющих на него. Так, для изучения миграционной активности эндотелиальных клеток применяют трансфилтрационную модель ангиогенеза в модифицированной камере Бойдена [22]. Эти эксперименты, проводимые на трехмерной платформе развития кровеносных сосудов, характеризуют миграцию эндотелиальных клеток, посаженных на поверхности фильтра (диаметр пор около 8 мкм), через которые возможно только активное прохождение клеток в сторону хемоаттрактирующего стимула, помещенного в нижней камере [19]. Поверхность фильтра может быть модифицирована белковыми молекулами, коллагеном, фибронектином, комплексными гелевыми матрицами для приближения условий исследования к условиям нативного микроокружения [18]. К достоинствам модели можно отнести высокую чувствительность даже к малым различиям в градиентах концентраций, хорошую воспроизводимость и быстрое получение результата (4–6 часов). Важно отметить, что методика может быть использована для дифференцировки хемотаксиса (направленной миграции по градиенту концентрации хемоаттрактантов) и хемотаксиса (ненаправленной локомоторной активности) за счет чередования положительных, отрицательных и нулевых градиентов, изменяя концентрацию соединений-стимулов в верхней и/или нижней камере. Основными недостатками трансфилтрационной модели ангиогенеза являются сложность ее подготовки, необходимость поддержания трансфилтрационных градиентов-стимулов на постоянном уровне в течение длительного периода времени (трудность дозированного восполнения естественной диффузии стимулов с течением времени), отсутствие точной текущей информации о генерируемом градиенте и невозможность наблюдать движение клетки в ходе эксперимента [39].

Более сложной модификацией трехмерных моделей ангиогенеза *in vitro* является использование микрофлюидных систем, изготовленных методами литографии. В настоящее время подобные тест-системы широко применяются для максимально приближенного к физиологическим условиям мо-

делирования работы различных тканей и органов человека, а также при исследованиях биологии клеточных линий, формирующих в микрофлюидной среде ткани организма.

В простом случае на основе двумерного чипа создаются трехмерные клеточные структуры типа «клеточного пласта» (cell-sheet). Использование такой методики позволяет выращивать из клеточной культуры тканеподобную структуру с заданными морфологическими параметрами. Этот метод был впервые представлен в 2003 году в качестве эксперимента по выращиванию клеточной линии кардиомиоцитов [37]. Примером использования такой модели может служить трехмерная модель микроциркуляторного русла человека объемом около 1 мм³ [34]. К недостаткам подхода можно отнести невозможность его использования для объективной оценки процессов тубулогенеза (образования капиллярного русла).

Другим направлением исследований ангиогенеза *in vitro* является изучение влияния различных комбинаций ангиогенных и антиангиогенных факторов на формирование сосудистого русла в условиях перфузируемой сети кровеносных сосудов [24, 25]. Использование таких моделей позволило получить дополнительные сведения, раскрывающие комплексный характер воздействия различных ангиогенных стимулов. В эксперименте на линии эндотелиоцитов пупочной вены человека (HUVEC) было показано, что присутствие в питательной среде только VEGF недостаточно для стимуляции ангиогенеза. При этом комбинация этого фактора роста со спингозинфосфатом (sphingosine-1-phosphate) приводила к индукции миграции клеток, а комбинация с фобол-12-мирикат-13-ацетатом (phorbol-12-myristate-13-acetate) запускала массовую миграцию эндотелиоцитов [35].

МОДЕЛИРОВАНИЕ АНГИОГЕНЕЗА *IN VIVO*

Несмотря на значительные успехи в области клеточной биологии и биотехнологии, воспроизведение ангиогенеза *in vitro* не позволяет ответить на целый ряд вопросов, касающихся влияния на динамику этого процесса различных системных и местных факторов, действующих в живом организме. Особенно это является критичным для финальных этапов доклинических исследований лекарственных соединений, оказывающих влияние на рост, развитие и функциональное состояние кровеносных сосудов. Это делает актуальной проблему моделирования ангиогенеза на лабораторных животных.

Оценку динамики развития сосудистой сети производят как традиционными морфологическими методами на биопсийном и аутопсийном материале

(плотность микроциркуляторного русла, уровень экспрессии соединений, отражающих функциональное состояние эндотелицитов, — VEGF, vWF, Ki-67, молекулы адгезии клеток), так и при помощи лазерной доплеровской флоуметрии, позволяющей неинвазивным способом оценить работу микроциркуляторного русла и перфузию тканей, и иммунологического анализа основных маркеров эндотелиальной дисфункции — VEGF, VEGFR, tPA, PAI-1, NO и эндотелины [10, 11, 13, 36].

Рассматривая имеющийся к настоящему времени задел в области изучения ангиогенеза на животных, следует отметить, что наиболее полно охарактеризованными являются модели опухолииндуцированного неоангиогенеза. Концепция ингибирования роста злокачественных новообразований путем блокирования факторов — индукторов ангиогенеза, рецепторов к ним или прямого разрушения стенки микрососудов, выдвинутая Джудом Фолкманом в 1971 году, послужила отправной точкой для углубленного исследования ангиогенеза на различных моделях *in vitro* и *in vivo*.

Широкий спектр применяемых моделей онкогенеза позволяет изучить его с различных сторон, выявить общие закономерности опухолевого процесса, механизмы взаимодействия новообразований с различными тканями и органами, в том числе и системой кровообращения, и создать теоретическое обоснование методов терапии опухолей [5, 10, 31]. Экспериментальные модели позволяют проводить в сжатые сроки большой объем исследований, что существенно ускоряет апробирование новых лечебных и лечебно-диагностических методик. Различают спонтанные опухоли животных, в том числе опухоли у инбредных животных (высокоракковые линии), перевиваемые (трансплантируемые), индуцированные опухоли и модели, использующие злокачественные опухоли человеческого организма. Наиболее часто используемыми моделями являются перевиваемые (трансплантируемые) опухоли [2, 4, 9, 10].

Одним из главных достоинств перевиваемых опухолей является их высокая воспроизводимость, что позволяет проводить потенциально неограниченное количество наблюдений и обеспечить системное изучение параметров опухолевого роста с высоким уровнем статистической значимости получаемых результатов. Способность неопластических клеток переносить криоконсервацию дает возможность создания банков перевиваемых опухолей, что позволяет осуществлять планирование работ с перевиваемым материалом и открывает возможности повторного использования материала в новых исследованиях. Также существенным является то,

что практически любую опухоль животных можно превратить в перевиваемый клон.

Базовые принципы трансплантации новообразований и создания группы перевиваемых опухолей впервые были разработаны Михаилом Матвеевичем Рудневым (1870) и блестяще воплощены на практике его сотрудником и учеником Мстиславом Александровичем Новинским в 1877 году. М.А. Новинский впервые осуществил успешную перевивку злокачественной опухоли от одной собаки другой. Впоследствии на основе этих разработок были созданы многочисленные сингенные модели злокачественных опухолей, исследования на которых придают необходимый импульс развитию онкологии.

При сингенной перевивке новообразования животные-реципиенты и трансплантируемые клетки опухоли имеют общий исходный геном. Поэтому пересаженные ткани не вызывают выраженный ответ иммунной системы реципиента, способный привести к отторжению трансплантата. Иммунная система реципиента в целом функционирует нормально, и механизмы взаимодействия злокачественных клеток с элементами своего микроокружения практически тождественны наблюдаемым при спонтанном канцерогенезе. Это позволяет использовать сингенные перевиваемые модели опухолей для воссоздания физиологически адекватного тканевого окружения новообразования, в том числе исследования механизмов неоангиогенеза. Злокачественные клетки можно трансплантировать в области с различным микроокружением: подкожно, внутримышечно, интраперитонеально — для исследования особенностей микроциркуляторного русла в области формирования первичного опухолевого узла, внутривенно — для изучения ангиогенеза в области развития метастазов [20, 32].

Очевидным недостатком этих моделей опухолевого роста являются значительные генотипические и фенотипические изменения трансплантируемых клеток, возникающие вследствие длительно протекающей опухолевой прогрессии, отличающиеся от клеток, эволюционирующих в спонтанных опухолях, что не позволяет говорить о полной эквивалентности перевиваемых опухолей новообразованиям человека.

В последнее время, наряду с классическими перевиваемыми опухолями, исходно полученными от животных, в арсенал научных и доклинических исследований входят гетеротрансплантируемые новообразования человека, перевиваемые иммунодефицитным животным. Несмотря на то что очевидным преимуществом такого подхода является возможность использования опухолей человека, необходимо отметить, что из-за отсутствия влияния

клеток иммунной системы на процессы опухолевой прогрессии и роста новообразования, не удается полностью воспроизвести «естественное» микроокружение опухоли. В ходе экспериментальных исследований ксенотрансплантантов новообразований у иммунодефицитных мышей наблюдались большие отличия показателей развития опухоли у человека, обусловленные нарушением механизмов иммунного ответа [16, 24]. Создание гуманизированных линий лабораторных животных, способных продуцировать иммунокомпетентные клетки человека, позволило улучшить результаты ксенотрансплантации опухолей.

Ксенотрансплантируемые новообразования различного гистологического типа позволили получить убедительные доказательства о роли процессов ангиогенеза в развитии неоплазии и противоопухолевой эффективности моноклональных антител против VEGF, ангиопоэтинови рецепторов к ним. Так, было выявлено клинически значимое торможение роста опухолей на фоне антиангиогенной терапии (до 95 %) [29]. Помимо непосредственного воздействия на рост новообразований вследствие ограничения перфузии опухолевой ткани антиангиогенные препараты нормализуют структуру кровеносных сосудов в перитуморальной области, что способствует большей эффективности цитостатической терапии и препятствует метастазированию.

Существенным недостатком многих моделей изучения неоангиогенеза оказывается быстрый рост опухолей и малая продолжительность жизни подопытных животных. Одним из путей преодоления этого ограничения является создание трансгенных животных с вызванной повышенной экспрессией определенных онкогенов, что приводит к образованию спонтанной опухоли в прогнозируемые сроки и развивающейся в течение более длительного периода.

Для создания генетически модифицированных линий животных используются две основные методики: введение экзогенного участка гена в оплодотворенные ооциты, в результате чего инородная ДНК встраивается в случайную хромосому в произвольном месте, и гомологичная рекомбинация ДНК, введенной в культивируемую линию эмбриональных клеток, что позволяет осуществлять локус-специфические мутации. В результате можно получить либо повышенную экспрессию онкогенов, либо недостаточный уровень синтеза ингибиторов канцерогенеза.

Именно исследования на трансгенных животных позволили установить ключевую роль ангиогенеза в развитии организма. Полная блокада ключевых факторов ангиогенеза (факторы семейства VEGF

и FGF и/или рецепторов к ним) приводит к гибели животных уже на стадии эмбрионального развития [28].

Наряду с изучением опухоль-ассоциированного ангиогенеза большое значение имеют исследования развития кровеносной системы в жировой ткани подопытных животных. Жировая ткань является одной из наиболее васкуляризованных тканей организма (особенно высока плотность сосудов в бурой жировой ткани).

Привлекательность жировой модели ангиогенеза для исследователей, помимо очевидных причин, обусловленных данными эпидемиологических исследований, прямо указывающих на увеличение в популяции количества людей, страдающих ожирением, связана с хорошей визуализацией кровеносных сосудов в жировой ткани, что позволяет более точно фиксировать и описывать различные этапы их развития.

В настоящее время для исследования ангиогенеза используется ряд охарактеризованных линий мышей, в том числе и генетически модифицированных (ob/ob-мутация, обуславливающая предрасположенность к ожирению, и db/db-аутосомно рецессивная мутация, вызывающая диабет и ожирение) [41]. Вместе с тем у людей ожирение часто обусловлено не только генетическими нарушениями, а связано с увеличением алиментарной нагрузки и неподвижным образом жизни. Это делает актуальными модели с использованием животных, содержащихся на различных диетах, обогащенных углеводами и/или жирами [12, 17]. Неоднородность питания среди животных, обусловленная различным социальным положением особей внутри исследуемых групп, оказывает существенное влияние как на развитие жировой ткани, так и на процессы, связанные с этим развитием (в том числе на ангиогенез), что оказывает негативное влияние на воспроизводимость полученных результатов, преодоление которого возможно либо путем индивидуального содержания животных, либо путем увеличения объема выборки.

Перечисленные выше методы биомоделирования ангиогенеза, как правило, используются для поиска новых стратегий антиангиогенной терапии и тестирования лекарственных препаратов, ингибирующих развитие кровеносных сосудов. Наряду с этими исследованиями большой интерес представляют и другие модели, в которых воспроизводятся процессы стимулирования ангиогенеза, направленного на усиление репаративных процессов в различных органах и тканях. Фундаментальные и доклинические разработки в этой области легли в основу концепции «терапевтического ангиогенеза», являющегося дополнительным направлением

профилактики и лечения ишемических поражений сердца, головного мозга и других органов, вызванных недостаточностью их системы микроциркуляции [3, 6–8, 38].

Для анализа эффективности и безопасности тех или иных воздействий (введение факторов роста, хирургические манипуляции, прекондиционирование) на динамику терапевтического ангиогенеза применяют классические биомодели, воспроизводящие широко распространенные заболевания — ишемическую болезнь сердца [1], инфаркт головного мозга [14, 15], острую ишемию сосудов задних конечностей животных [23, 33] и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество моделей, применяемых для исследований ангиогенеза, ни одна из них не является в настоящий момент «золотым стандартом». Разработка новых методов воспроизведения механизмов развития кровеносных сосудов ведется в основном в направлении компенсации недостатков существующих моделей, главным из которых является невозможность полностью воспроизвести условия микросреды в органе или ткани, в которых исследуется процесс ангиогенеза на всех его этапах. Прогностическая способность современных моделей ангиогенеза *in vivo* (а тем более *in vitro*) невелика, что подтверждают различия в эффективности наблюдаемых при испытаниях про- и антиангиогенных лекарственных средств в доклинических и клинических исследованиях. Значительный вклад в преодоление этого разрыва должны внести исследования с использованием трансгенных животных, позволяющие получить результаты, максимально близкие к эффектам, наблюдаемым при изучении различных аспектов ангиогенеза у человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великанова Е.А., и др. Депонирование липосом, содержащих VEGF, после интрамиокардиального и системного введения при экспериментальном инфаркте миокарда // Вестник КемГУ. – 2013. – Т. 3. – С. 8–12. [Velikanova EA, et al. Deponirovanie liposom, soderzhashchikh VEGF, posle intramiokardial'nogo i sistemnogo vvedeniya pri eksperimental'nom infarkte miokarda. *Vestnik KemGU*. 2013;3:8-12 (In Russ).]
2. Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Справочник по экспериментальной терапии опухолей. – СПб., 2008. [Verшинina SF, Stukov AN. *Spravochnik po eksperimental'noy terapii opukholey*. Saint Petersburg; 2008. (In Russ).]
3. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении кораллоидного нефролитиаза // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – Т. 4. – С. 183–186. [Vasil'ev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Chreskozhnayanefrolitotripsiyavlechenii korallovidnogo nefrolitiaza. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2009;4:183-186 (In Russ).]
4. Гельфонд Н.Е., и др. Элементарный состав опухолевой ткани и сыворотки крови в условиях экспериментального канцерогенеза и его коррекции // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – Т. 1. – № 115. – С. 28–32. [Gel'fond NE, et al. Elementarnyy sostav opukholevoy tkani i syvorotki krovi v usloviyakh eksperimental'nogo kantserogeneza i ego korrektsii. *Byulleten' SO RAMN*. 2005;1(115):28-32 (In Russ).]
5. Григорян А.С., Шевченко К.Г. Возможные молекулярные механизмы функционирования плазмидных конструкций, содержащих ген VEGF // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. VI. – № 3. – С. 24–28. [Grigoryan AS, Shevchenko KG. Vozmozhnye molekulyarnye mekhanizmy funktsionirovaniya plazmidnykh konstruktсий, soderzhashchikh gen VEGF. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011;VI(3):24-28. (In Russ).]
6. Коваль С.Н., и др. Терапевтический ангиогенез при заболеваниях внутренних органов – возможности и перспективы // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – Т. 1. – № 104. – С. 20–27. [Koval' SN, et al. Terapevticheskiy angiogenez pri zabolevaniyakh vnutrennikh organov – vozmozhnosti i perspektivy. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2013;1(104):20-27. (In Russ).]
7. Несина И.П., и др. Цитогенетические изменения в клетках перевиваемой линии Namalwa злокачественной лимфомы человека, индуцированные ингибиторами репликации и синтеза ДНК // Цитология и генетика. – 2003. – Т. 37. – № 4. – С. 3–9. [Nesina IP, et al. Tsitogeneticheskie izmeneniya v kletkakh perezivayemoy linii Namalwa zlokachestvennoy limfomy cheloveka, indutsirovannye ingibitorami replikatsii i sinteza DNK. *Tsitologiya i genetika*. 2003;37(4):3-9. (In Russ).]
8. 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. – Т. 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).]
9. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А., и др. Сравнительная характеристика нарушений рабо-

- ты плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 1. – № 33. – С. 148–153. [Trashkov AP, Vasil'ev AG, Dement'eva EA, et al. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitii eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2011;1(33):148-153. (In Russ).]
10. Трашков А.П., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 500–502. [Trashkov AP, et al. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsiirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014;158(10):500-502. (In Russ).]
 11. Трашков А.П., и др. Возрастная динамика маркеров ангиогенеза у трансгенных HER-2/neu (FVB/n) мышей с высокой частотой развития аденокарцином молочной железы // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 4. – С. 642–646. [Trashkov AP, et al. Vozrastnaya dinamika markerov angiogeneza u transgennykh HER-2/neu (FVB/n) myshey s vysokoy chastotoy razvitiya adenokartsinom molochnoy zhelezy. *Voprosy onkologii*. 2015;61(4):642-646. (In Russ).]
 12. Трашков А.П., и др. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 3. – С. 17–21. [Trashkov AP, et al. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochek u krys. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015;78(3):17-21. (In Russ).]
 13. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Снигур Г.Л. Морфологическая оценка структурных изменений в эндотелии сосудов почек у крыс с экспериментально вызванной недостаточностью половых гормонов // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2006. – Т. 3. – С. 13. [Tyurenkov IN, Voronkov AV, Snigur GL. Morfologicheskaya otsenka strukturnykh izmeneniy v endotelii sosudov pochek u krys s eksperimental'no vyzvanoy nedostatochnost'yu seksual'nykh gormonov. *Byulleten' Volgogradskogo nauchnogo tsentra RAMN*. 2006;3:13. (In Russ).]
 14. Цыган Н.В., Трашков А.П. Функциональное состояние головного мозга и возможности цитопroteкции на модели острой церебральной гипоксии (экспериментальное исследование) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – Т. 4. – С. 10–16. [Tsygan NV, Trashkov AP. Funktsional'noe sostoyanie golovnogo mozga i vozmozhnosti tsitoproteksii na modeli ostroy tserebral'noy gipoksii (eksperimental'noe issledovanie). *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013;4:10-16. (In Russ).]
 15. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С., и др. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – Т. 2. – № 38. – С. 119–127. [Tsygan NV, Odinak MM, Peleshok AS, et al. Neyroproteksiya pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na duge aorty. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2012;2(38):119-127. (In Russ).]
 16. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патопфизиология иммунной системы. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2014. [Churilov LP, Vasil'ev AG. Patofiziologiya immunnoy sistemy. Saint Petersburg: ООО Izdatel'stvo FOLIANT; 2014. (In Russ).]
 17. Ackerman Z, et al. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension*. 2005; 45:1012-1018. doi: 10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67.
 18. Albin A, et al. The chemoinvasion assay: a tool to study tumor and endothelial cell invasion of basement membranes. *Int J Dev Biol*. 2004; 48(5-6):563-571. doi: 10.1387/ijdb.041822aa.
 19. Alessandri G, Raju K, Gullino PM. Mobilization of capillary endothelium *in vitro* induced by effectors of angiogenesis *in vivo*. *Cancer Res*. 1983;43 (4):1790-1797.
 20. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski 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.
 21. Auerbach R, et al. Angiogenesis assays: A critical overview. *Clin Chem*. 2003;49(1):32-40. doi: 10.1373/49.1.32.
 22. Boyden S. The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes. *J Exp Med*. 1962;115:453-466. doi: 10.1084/jem.115.3.453.
 23. Cao R, et al. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2. *Nat Med*. 2003; 9(5):604-613. doi: 10.1038/nm848.
 24. Dranoff G. Experimental mouse tumour models: what can be learnt about human cancer immunology? *Nat Rev Immunol*. 2012;12:61-66.

25. Duinen V, et al. Microfluidic 3D cell culture: from tools to tissue models. *Curr Opin Biotechnol.* 2015;35:118-126. doi: 10.1016/j.copbio.2015.05.002.
26. Folkman J, Haudenschild C. Angiogenesis *in vitro*. *Nature.* 1980;288(5791):551-556. doi: 10.1038/288551a0.
27. Gagnon E, et al. Human vascular endothelial cells with extended life spans: *In vitro* cell response, protein expression, and angiogenesis. *Angiogenesis.* 2002;5(1-2):21-33. doi: 10.1023/A:1021573013503.
28. Gerber HP, et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. *Development.* 1999;126:1149-1159.
29. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res.* 2005;65(3):671-680.
30. Kanzawa S, Endo H, Shioya N. Improved *in vitro* angiogenesis model by collagen density reduction and the use of type III collagen. *Ann Plast Surg.* 1993;30(3):244-251. doi: 10.1097/0000637-199303000-00008.
31. Kociok N, et al. DNA fingerprint analysis reveals differences in mutational patterns in experimentally induced rat tumors, depending on the type of environmental mutagen. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999;111:71-76. doi: 10.1016/S0165-4608(98)00221-0.
32. Loi M, et al. The use of the orthotopic model to validate antivasculature therapies for cancer. *Int J Dev Biol.* 2011;55(4-5): 547-555. doi: 10.1387/ijdb.103230ml.
33. Lundberg G, et al. A rat model for severe limb ischemia at rest. *Eur Surg Res.* 2003;35(5):430-438. doi: 10.1159/000072228.
34. Moya ML, et al. *In Vitro* Perfused Human Capillary Networks. *Tissue Eng Part C Methods.* 2013;19 (9):730-737. doi: 10.1089/ten.tec.2012.0430.
35. Nguyen D, et al. Biomimetic model to reconstitute angiogenic sprouting morphogenesis *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(17):6712-6717. doi: 10.1073/pnas.1221526110.
36. Saharinen P. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends Mol Med.* 2011;17(7):347-362. doi: 10.1016/j.molmed.2011.01.015.
37. Shimizu T, et al. Cell sheet engineering for myocardial tissue reconstruction. *Biomaterials.* 2003;24(13): 2309-2316. doi: 10.1016/S0142-9612(03)00110-8.
38. Siervo M, et al. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2010;268(4):338-347. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02255.x.
39. Smith JT, et al. Measurement of cell migration on surface-bound fibronectin gradients. *Langmuir.* 2004;20(19):8279-8286. doi: 10.1021/la0489763.
40. Sun X-T, et al. Angiogenic synergistic effect of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in an *in vitro* quantitative microcarrier-based three-dimensional fibrin angiogenesis system. *World J Gastroenterol.* 2004;10(17):2524-2528. doi: 10.3748/wjg.v10.i17.2524.
41. Xue Y, et al. Adipose angiogenesis: quantitative methods to study microvessel growth, regression and remodeling *in vivo*. *Nat Protoc.* 2010;5(5):912-920. doi: 10.1038/nprot.2010.46.

◆ Информация об авторах

Николай Александрович Верлов — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет. E-mail: virlov@gmail.com.

Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий отделом. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Мария Александровна Пахомова — ст. научн. сотрудник. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.

Николай Валентинович Хайцев — д-р биол. наук, профессор. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Евгений Иванович Малышев — мл. научн. сотрудник. Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет. E-mail: virlov@gmail.com.

◆ Information about the authors

Nikolai A. Verlov — MD, PhD, Senior researcher. St Petersburg National Research Academic University. E-mail: virlov@gmail.com.

Alexander P. Trashkov — MD, PhD. Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I.M. Sechenov. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Maria A. Pahomova — MD, Senior researcher. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.

Nikolai V. Haitsev — PhD, Professor. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Evgeni I. Malyshev — Junior researcher. St Petersburg National Research Academic University. E-mail: virlov@gmail.com.



КОГНИТИВНАЯ ОЦЕНКА РОДСТВЕННИКАМИ ПРИЧИН ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕБЕНКА (НА ПРИМЕРЕ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ И НЕИЗЛЕЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ)

© О.В. Александрова¹, А.Е. Ткаченко¹, И.В. Кушнарева²

¹Медицинское учреждение «Детский хоспис», Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургское государственное автономное учреждение здравоохранения «Хоспис (детский)»

Поступила в редакцию: 20.02.2016

Принята к печати: 11.04.2016

Резюме. В статье изложены результаты, полученные при проверке гипотезы о том, что родственники тяжело болеющих детей часто испытывают чувство вины, считая себя ответственными за болезнь ребенка. При этом родственники детей с онкологическими заболеваниями чаще мистифицируют причины болезни, а родственники детей с другими хроническими заболеваниями в оценке причины заболевания большее значение придают влиянию внешнего воздействия, травмам. В процессе исследования была разработана анкета для получения основных когнитивных установок родственников о причинах заболевания детей, и при помощи метода главных компонентов было выделено 4 фактора, которые были интерпретированы нами как следующие обобщенные установки в отношении причин болезни: «Поломка организма, вызванная объективными факторами на фоне собственной вины», «Судьба. Фатализм. Предопределение», «Болезнь как несчастный случай (травматизация)», «Болезнь как влияние злых сил. Мистика». По результатам работы мы сделали заключение о том, что большинство родителей тяжело болеющих детей склонны достаточно реалистично воспринимать заболевание ребенка и видеть в причинах болезни, главным образом, средовое негативное влияние, но при этом существенную долю ответственности возлагают на себя независимо от характера заболевания. Были получены следующие различия между родителями детей с разными заболеваниями: родственники детей с онкологическими заболеваниями менее склонны рассматривать болезнь как несчастный случай (травматизацию). В некоторой степени (примерно одинаково): родственники детей обеих групп подвержены мистическому представлению о причинах заболеваний.

Ключевые слова: когнитивная оценка; причины заболевания ребенка; совладание; паллиативная помощь детям.

COGNITIVE ASSESSMENT OF CAUSES OF A CHILD'S DISEASE BY RELATIVES OF THE CHILD (BASED ON A STUDY OF CHILDREN WITH SEVERE CHRONIC AND INCURABLE DISEASES)

© O.V. Alexandrova¹, A.E. Tkachenko¹, I.V. Kushnareva²

¹Medical Institution "Children's Hospice", St Petersburg, Russia;

²St Petersburg State Autonomous Healthcare Institution "Children's Hospice", Russia

For citation: *Pediatrician* (St. Petersburg), 2016;7(2):135-139

Received: 20.02.2016

Accepted: 11.04.2016

Abstract. The article presents the results obtained when testing the hypothesis that the relatives of seriously ill children often feel guilty believing themselves to be responsible for the child's illness. At the same time, relatives of children with cancer often mystify causes of the disease and relatives of children with other chronic diseases, when assessing causes of the illness, give greater importance to the influence of external impacts, injuries. During the study, a questionnaire was designed to find out

basic cognitive mindsets of relatives about the causes of children's diseases, and using the method of principal components we determined four factors that we have interpreted as the following generalized attitudes toward the causes of disease: "Damage to the body caused by objective factors on the background of their own guilt", "Fate. Fatalism. Predestination", "Disease as an accident (trauma)", and "Illness as an influence of evil forces. Mystic". As a result of the study, we concluded that the majority of parents of seriously ill children tend to quite realistically consider the child's disease and claim mainly the environmental negative impact for the cause of the disease, but at the same time they feel to share an essential part of blame for the disease, whatever the nature of illness is. The following differences between parents of children with different diseases were determined: the relatives of children with cancer are less likely to consider a disease as an accident (trauma). Relatives of children in both groups are in the same degree exposed to mystical ideas about the causes of disease.

Keywords: cognitive assessment; causes for the child's illness; coping; palliative care for children.

Болезнь ребенка можно оценить как событие, имеющее субъективно высокое значение для родителей, выступающее как тяжелая психологическая травма, неподконтрольное, неясное [5]. Среди многих тяжелых заболеваний особую роль играют онкологические заболевания. Неожданность и непонятность их возникновения и течения способствуют восприятию болезни как фатального события жизни, вследствие чего «у людей, как здоровых, так и больных, рак сопровождается такими предрасудками и мифами, которые усугубляют драматизм ситуации болезни» [7].

Частыми вопросами в этой трудной жизненной ситуации [6, 8] являются следующие: «Почему?», «За что?» «Кто виноват?» Ответ на них важен не только для самого больного, но и для его близких, поскольку поведение человека во многом определяется оценкой ситуации, ее пониманием. Известно, что как человек интерпретирует свою жизненную ситуацию, таковой она становится для него, определяя логику его действий. Исследователи отмечают, что совладание с трудными жизненными ситуациями включает когнитивную оценку, предполагающую определенные интеллектуальные действия: рассуждения о проблеме, осмысление и переосмысление ситуации, анализ и обдумывание способов ее решения, поиск путей выхода из сложившейся трудной ситуации. Это позволяет человеку предугадать возможные трудности, проанализировать события, максимизировать собственные ресурсы и шансы на эффективное совладание [1, 4].

На сегодняшний день существуют различные теории развития злокачественных опухолей, многие из них, в сущности, подтверждают генетическую детерминацию рака, который предопределен изменением генетического кода. В данном случае уделяется значительное внимание роли канцерогенных веществ и физических факторов, которые воздействуют на человека при неблагоприятных условиях жизни и приводят к развитию злокачественных опухолей [4]. Но данные научные теории достоверно не отвечают на вопрос: что все-таки в том или ином случае вызывает рак и будет ли лечение эффективным?

Также остается открытым вопрос: занимают ли ведущее значение в развитии заболевания психологические особенности личности? В.А. Чулкова отмечает, что «в настоящее время, согласно классификации ВОЗ, онкологические заболевания официально не имеют статуса психосоматических. Тем не менее идеи влияния психического состояния или особенностей личности на возникновение рака витают в общественном, в том числе и медицинском, сознании» [7]. А.В. Гнездилов считает, что результатом депрессии бывает подсознательное нежелание жить, что может запустить механизм болезни, в том числе рака [3].

Исследуя особенности восприятия болезни, специалисты поддерживающих профессий могут выделять основные факторы риска дезадаптации родственников и с большей точностью планировать и выстраивать работу по оказанию психологической помощи семьям, где есть тяжелобольной ребенок и существует угроза его утраты. Учитывая тот факт, что психофизиологическое благополучие болеющего ребенка зависит также от способности членов семьи адекватно справляться со сложившейся ситуацией, умением совладать со своим внутренним напряжением, работа с родственниками имеет очень большое значение и в плане помощи ребенку.

На основании литературных источников для исследования представлений о причинах болезни ребенка были выделены группы факторов риска, оцениваемых в качестве источников заболеваний: климатографические, экологические (Стегунин Г.И., 1982); образ жизни человека, генетические факторы, окружающая среда, медицинские факторы (низкое качество медицинской помощи) (Лисицын Ю.П., Комаров Ю.М., 1987); социально-гигиенические факторы (Юдин С.В., Кику П.Ф., 2009) [2]; психическое состояние и особенности личности [7]; стресс, бессознательные психологические установки личности [3]. Данные факторы мы дополнили экспертными оценками близких родственников болеющих детей, которые были получены в результате клинической беседы. Сре-

ди них: собственные неправильные действия, наказание свыше, влияние дурных людей («порча» «сглаз»).

На основе полученных данных нами была разработана анкета, в которой родственникам задавался вопрос: «В чем вы видите возможную причину или причины болезни вашего ребенка?» На 7-балльной шкале было предложено отметить степень значимости данного фактора (с их точки зрения) как причины заболевания ребенка. В анкету вошли следующие факторы, рассматриваемые как источники заболевания: наследственность, влияние экологии, несчастный случай, особенности иммунной системы, влияние травмы, стресс, негативное влияние других людей (порча, сглаз), наказание свыше, неправильные действия родителей.

Мы предположили, что в целом родственники тяжело болеющих детей испытывают чувство вины, считая себя ответственными за болезнь ребенка.

При этом родственники детей с онкологическими заболеваниями чаще мистифицируют причины болезни, а родственники детей с другими тяжелыми хроническими заболеваниями — большее значение придают внешнему случаю, травмам.

Общая выборка составила 85 человек (80,24% — матери, 13,58% — отцы, 6,18% — другие родственники) от 20 до 68 лет ($M = 38,8$). Возраст детей от 1 года и до 18 лет ($M = 8,8$). Группа была разделена на 2 подгруппы: в 1-ю вошли родственники детей с тяжелыми хроническими заболеваниями ($n = 38$) (глубокая недоношенность, органическое поражение ЦНС, ДЦП, умственная отсталость на грани дебильности и т. д.), во 2-ю — с онкологическими заболеваниями ($n = 47$).

Для сокращения количества факторов и получения основных когнитивных установок о причинах заболевания был проведен факторный анализ

на общей выборке испытуемых — родственников болеющих детей. При помощи метода главных компонентов было выделено 4 компонента (табл. 1) с суммарной объясненной дисперсией более 67%.

Отобранные данные соответствуют базовым критериям (мера выборочной адекватности Кайзера–Мейера–Олкина 0,668; коэффициент сферичности Бартлетта 0,000), что подразумевает высокий уровень адекватности (при $p < 0,05$), то есть переменные пригодны для проведения факторного анализа.

Как видно из таблицы 1, к фактору № 1 с наибольшим весом относятся параметры: «особенности иммунной системы» и «неправильные действия родителей», с меньшим весом — «влияние экологии» и «стресс».

Данные параметры характеризуют в целом объективные причины возникновения заболевания, но ответственность за болезнь возлагается в значительной степени на самого родителя и его действия («собственные неправильные действия родителя»), а также на восприимчивость к болезни детского организма («особенности иммунной системы», «стресс») и внешнюю среду («влияние экологии»). Таким образом, причину заболевания можно охарактеризовать как «поломка организма, вызванная объективными факторами на фоне ощущения собственной вины». То есть ответственность за болезнь, с одной стороны, возлагается на негативное внешнее влияние, превышающее регулятивные возможности ребенка, а с другой — принимается близкими на себя.

Фактор № 2 мы охарактеризовали как «Судьба. Фатализм. Предопределение». Сюда относятся «судьба» и «наказание свыше», с меньшим весом — «наследственность». Можно предположить, что в данном случае наследственность выступает как некая сила, предопределяющая развитие

Таблица 1

Результаты факторизации оценки причин заболевания ребенка

	Компонент			
	1-й фактор	2-й фактор	3-й фактор	4-й фактор
Наследственность		0,476		
Судьба		0,792		
Несчастный случай			0,747	
Влияние травмы			0,855	
Порча, сглаз				0,829
Стресс	0,619		0,423	
Особенности иммунной системы	0,791			
Наказание свыше		0,789		
Неправильные действия родителей	0,757			
Влияние экологии	0,648			
Вес	22,999	16,517	16,134	12,280

Таблица 2

Средние значения факторов по общей выборке и группам родителей

Факторы	Общая выборка родителей ($n = 85$)	Группа родителей с детьми с тяжелыми хроническими заболеваниями ($n = 38$)	Группа родителей с детьми с онкологическими заболеваниями ($n = 47$)	Знач. при $p < 0,05$
«Болезнь, как поломка организма на фоне своей вины»	8,10	8,55	7,74	0,7
«Болезнь как судьба. Фатализм. Предопределение»	4,67	4,78	4,57	0,6
«Болезнь как несчастный случай (травматизация)»	4,74	6,15	3,59	0,04
«Болезнь как влияние злых сил. Мистика»	1,38	1,42	1,36	0,9

болезни, судьба как бы преломляется через физиологический механизм. Ответственность за болезнь, таким образом, возлагается на высшие силы, возможно, высшую мудрость или высшее наказание.

К фактору № 3 «Болезнь как несчастный случай (травматизация)» относятся с наибольшим весом параметры: «влияние травмы и несчастный случай» и с меньшим весом «стресс».

Здесь также ответственность за болезнь возлагается на внешние факторы, объективные обстоятельства, мало подчиняющиеся контролю.

К фактору № 4 «Болезнь как влияние злых сил. Мистика». С достаточно большим весом относится один параметр: «порча, сглаз». Ответственность возлагается в основном на людей, обладающих негативными мистическими сверхспособностями.

Из таблицы 2 мы видим, что в целом по выборке ведущим фактором при оценке причин заболевания ребенка является фактор «Болезнь как поломка организма на фоне переживания собственной вины» ($M = 8,10$). Этот фактор имеет наибольшую представленность в обеих группах родственников. В группе родственников детей с тяжелыми хроническими заболеваниями (не онкологическими) его значение несколько выше. Однако значимые различия не получены. Это свидетельствует о том, что независимо от диагноза ребенка его заболевание часто рассматривается как собственная вина (родителя или другого близкого) в общем представлении о причинах заболевания.

Второй и третий по значимости факторы «Болезнь как несчастный случай (травматизация)» ($M = 4,74$) и «Болезнь, как судьба. (Фатализм. Предопределение)» ($M = 4,67$). Оба фактора отражают, с одной стороны, безобвинительную установку, а с другой — предполагают некоторую неизбеж-

ность случившегося. В исследуемых группах родственников средние значения по фактору «Болезнь как судьба» почти совпадают (4,78 и 4,57). Такое видение ситуации предполагает принятие ее и неготовность бороться с ее негативными последствиями. Возможно, он отражает усталость близких и утрату надежды на улучшение ситуации. Фактор «Болезнь как несчастный случай» в большей степени представлен в картине родственников детей с неонкологическими заболеваниями. Различия между группами значимы. То есть при онкологическом диагнозе родственники в меньшей степени рассматривают несчастный случай как причину возникновения болезни. В то время как в отношении другой группы детей, по мнению их близких, такая причина более вероятна.

Наименьшее представление в группе родственников имеет фактор «Болезнь как влияние злых сил (мистика)», при этом в группе родственников детей с тяжелыми хроническими заболеваниями средние значения по нему несколько выше (1,42 против 1,36).

Таким образом, мы можем сделать вывод, что в целом испытуемые нашей выборки склонны достаточно реалистично воспринимать заболевание ребенка и видеть в причинах его болезни главным образом средовое негативное влияние. Но при этом существенную долю ответственности возлагают на себя независимо от характера заболевания ребенка.

Мы также видим, что взгляды родственников детей с онкологическими заболеваниями отличаются от взглядов родственников детей с неонкологическими заболеваниями: они менее склонны рассматривать болезнь как несчастный случай (травматизацию).

В некоторой степени (примерно одинаково) родственники обеих групп детей подвержены мистическому представлению о причинах заболевания. Вероятно, на формирование данных взглядов оказывает большое влияние тот факт, что в настоящий момент в медицинской науке не существует точного объяснения причин возникновения многих болезней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова О.В. Совладающее поведение и эмоциональное самочувствие взрослых с разным уровнем осмысленности жизни (на примере родственников детей с тяжелыми хроническими заболеваниями медицинского учреждения «Детский хоспис» г. Санкт-Петербурга) // Современные проблемы психологии семьи: феномены, методы, концепции. Вып. 8 / Отв. ред. С. А. Векилова, Г. В. Семенова [Электронный ресурс] ISBN 978-5-4362-0024-8. — МО: СВИВТ, 2015. — С. 13–19. [Aleksandrova OV. Sovladayushchee povedenie i emotsional'noe samochuvstvie vzroslykh s raznym urovnem osmyslennosti zhizni (na primere rodstvennikov detey s tyazhelymi khronicheskimi zabolevaniyami Meditsinskogo uchrezhdeniya Detskiy khospis g. Sankt-Peterburga) // Sovremennye problemy psikhologii sem'i: fenomeny, metody, kontseptsii. Vol. 8. Ed by S.A. Vekilova, G.V. Semenova. MO: SVIVT, 2015;13-19. (In Russ).]
2. Бровяков В.П., Кудрявцева Л.И., Пурьгин П.П. Функциональные элементы валеологии / Под ред. В.П. Бровякова. — Самара: СФ МГУС, 2003. — С. 242. [Brovyakov VP, Kudryavtseva LI, Purygin PP. Funktsional'nye elementy valeologii. Ed by V.P. Brovyakova. Samara; SF MGUS; 2003:242. (In Russ).]
3. Гнездилов А.В. Психология и психотерапия потерь. — СПб.: Речь, 2002. — С. 237. [Gnezdilov AV. Psikhologiya i psikhoterapiya poter'. Saint Petersburg: Rech'; 2002:237. (In Russ).]
4. Магомед-Эминов М.Ш. Экстремальная психология. От психической травмы к психотрансформации. Том 2. — М.: Психоаналитическая Ассоциация, 2006. — 576 с. [Magomed-Eminov MSh. Ekstremal'naya psikhologiya. Ot psikhicheskoy travmy k psikhotransformatsii. Moscow: Psikhoanaliticheskaya Assotsiatsiya. Vol. 2. 2006;576. (In Russ).]
5. Мазурова Н.В. Особенности адаптации родителей к болезни ребенка. Социальная педиатрия и организация здравоохранения // Российский педиатрический журнал. — 2013. — Т. 5. — С. 50–56. [Mazurova NV. Osobennosti adaptatsii roditeley k bolezni rebenka. Peculiarities of parents' adaptation to the child's illness. Russian Pediatric Journal. 2013;5:50-56. (In Russ).]
6. Паллиативная помощь детям — СПб.: Типография Михаила Фурсова, 2014. — 52 с. [Palliativnaya pomoshch' detyam. Saint Petersburg: Tipografiya Mikhaila Fursova; 2014:52. (In Russ).]
7. Чулкова В.А., Моисеенко В.М. Психологические проблемы в онкологии // Практическая онкопсихология. — 2009. — Т. 10. — № 3. — С. 151–157. [Chulkova VA, Moiseenko VM. Psikhologicheskie problemy v onkologii. Prakticheskaya onkopsikhologiya. 2009;10(3):151-157. (In Russ).]
8. Щербук Ю.А., Симаходский А.С., Эрман Л.В., Пунанов Ю.А. Современные подходы к организации паллиативной помощи детям // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10. — № 3. — С. 16–20. [Shcherbuk YuA, Simakhodskiy AS, Erman LV, Punanov YuA. Modern approach to pediatric palliative care organization. Current pediatrics. 2011;10(3):16-20. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Ольга Викторовна Александрова — психолог. Медицинское учреждение «Детский хоспис». E-mail: al-ov@bk.ru.

Александр Евгеньевич Ткаченко — генеральный директор. Медицинское учреждение «Детский хоспис». E-mail: 9620602@gmail.com.

Ирина Владимировна Кушнарева — генеральный директор. Санкт-Петербургское государственное автономное учреждение здравоохранения «Хоспис (детский)». E-mail: kushnareva@kidshospice.ru.

◆ Information about the authors

Olga V. Alexandrova — Psychologist. Medical Institution "Children's Hospice". E-mail: al-ov@bk.ru.

Alexander E. Tkachenko — General Director. Medical Institution "Children's Hospice". E-mail: 9620602@gmail.com.

Irina V. Kushnareva — General Director. St Petersburg State Autonomous Healthcare Institution "Children's Hospice". E-mail: kushnareva@kidshospice.ru.



О СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ, КОНЦЕПЦИЯ ШАГОВОЙ ДОСТУПНОСТИ

© И.Н. Суренкова^{1,2}, Г.А. Суслова¹, А.П. Скоромец¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 106»

Поступила в редакцию: 22.03.2016

Принята к печати: 05.06.2016

Резюме. В течение последних пяти лет отмечается увеличение количества недоношенных детей, родившихся со сроком гестации от 26 недель и весом от 800 г, с тяжелой сочетанной патологией, поступающих после первого этапа выхаживания в поликлинику по месту жительства на педиатрический участок. Возникает много вопросов, с чего и как начинать реабилитацию данного ребенка. Анализируя развитие недоношенных детей, мы видим, что необходим комплексный подход к реабилитации таких детей. Учитывая, что детская поликлиника наблюдает детей до 18 лет, имеется возможность наблюдения и оказания помощи данной категории детей длительный период. Крайне важно также осознавать, что без надлежащей помощи негативные последствия для недоношенных детей становятся необратимыми. Рождение недоношенного ребенка является тяжелым психологическим стрессом для обоих родителей. Часто не вполне осознавая этого, семья начинает жить в условиях повышенной эмоциональной нагрузки, оставаясь наедине со своей проблемой в течение длительного периода времени. Именно поэтому в отделении медицинской реабилитации должны работать с родителями недоношенного ребенка для того, чтобы помочь им адаптироваться к новым условиям жизни. Задачу дифференцированной медико-психологической реабилитации может выполнить районная поликлиника, в которой ребенок будет наблюдаться до 18 лет. В статье рассматриваются особенности современной реабилитации недоношенных детей в условиях амбулаторно-поликлинической службы.

Ключевые слова: недоношенные дети; дети-инвалиды; реабилитация; реабилитационные учреждения.

ABOUT THE SYSTEM OF REHABILITATION OF PRETERM INFANTS WITHIN WALKING DISTANCE

© I.N. Surenkova^{1,2}, G.A. Suslova¹, A.P. Skoromets¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Department of Medical Rehabilitation in the city polyclinic No 106, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):140-144

Received: 22.03.2016

Accepted: 05.06.2016

Abstract. During last five years there was increasing preterm infants, these children were born with a gestational age of 26 weeks and weighing 800 g, with severe combined pathology. Preterm infants came to the nearest polyclinics after the first stage of rehabilitation in hospitals. There are many questions how and when specialists should begin rehabilitation of such children. Specialists observe that is required an integrated approach to the rehabilitation of premature babies by analyzing the development of these children. Considering that children's polyclinic allows monitoring children till 18 years of age, there is a possibility of observing and assisting these children during longer period. It is also very essential to realize that without an adequate intensive nursery care the negative consequences become irreversible for premature infants. Birth of a premature infant is a severe psychological stress for both parents. Often without completely realizing it, the family begins to live in conditions of high emotional stress. The department of medical rehabilitation must operate with the parents of a premature baby, in

order to help them adapting to the new conditions of life. The task of differentiated medical and psychological rehabilitation can be fulfilled only by the district polyclinic in which the child will be observed until the age of 18. In the article considered features of modern rehabilitation of preterm infants in the in ambulatory-polyclinic service.

Keywords: preterm infants; children with disabilities; rehabilitation; rehabilitation institutions.

Достижения неонатальной медицины, стремительно развивающейся последнее десятилетие в нашей стране (а за рубежом — с 1970-х годов), привели к значительному повышению выживаемости недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [3]. В связи с этим на сегодняшний день заметно увеличение числа недоношенных детей, поступающих для наблюдения в детскую поликлинику по месту жительства. Условия для их реабилитации в позднем восстановительном периоде находятся в процессе развития. Необходимо отметить, что реабилитационные технологии, которые использовались для доношенных детей с неврологической патологией, не подходят детям, родившимся с низкой и экстремально низкой массой тела.

Недоношенные дети составляют одну из основных групп риска поражения центральной нервной системы (ЦНС) и связанного с этим дальнейшего нарушения неврологического развития [2]. Кроме этого, особенностью этой категории пациентов является сочетание неврологической патологии с такими заболеваниями, как бронхолегочная дисплазия, нарушения функций зрительного, слухового анализаторов, остеопении, анемии, нейтропении, врожденных инфекций и др., что требует мультидисциплинарного подхода к восстановлению этих детей. Другой особенностью является длительная реабилитация данной категории детей не менее трех лет после рождения.

В Санкт-Петербурге система реабилитации доношенных детей с поражением ЦНС предполагает госпитализацию этих детей в ряд специализированных больниц (ДГБ № 4 «Святая Ольга», ДГБ № 22), где достаточно успешно проходит их неврологическая реабилитация. Госпитализация недоношенных детей с низкой массой тела и экстремально низкой массой тела в реабилитационные отделения стационаров практически всегда сопровождается инфекционными заболеваниями с ухудшением течения бронхолегочной патологии. Также увеличение числа детей, нуждающихся в современной реабилитации, привело к значительным очередям (до нескольких месяцев) на госпитализацию.

Существует мнение, что специалисты первичного звена детских поликлиник Санкт-Петербурга не способны решить всех проблем реабилитации,

возникших у детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, однако они вынуждены решать эти проблемы. Действительно, есть дети с крайней выраженностью как неврологических проблем, так и бронхолегочной патологии, но, по нашим данным, их примерно 5% от общего числа глубоко недоношенных детей, поступивших под наблюдение. И видимо, для кислородозависимых детей должна быть создана городская мультидисциплинарная бригада реабилитации на дому.

Основное же количество пациентов — это дети, которые должны получать свои реабилитационные курсы в шаговой доступности, в своей поликлинике, в реабилитационном блоке, не встречаясь с потоком детей, приходящих в поликлинику.

В России наиболее доступной формой медицинского наблюдения и лечения в системе ОМС являются поликлиники, которые приближены к месту жительства пациента. Именно поликлинику можно рассматривать как следующий этап выхаживания данной категории детей, в которой можно реализовать самый главный принцип реабилитации: преемственность и непрерывность. Поликлиника имеет возможность обеспечить мультидисциплинарный подход, суть которого состоит именно в комплексной оценке, наблюдении и лечении недоношенных детей.

На базе Городской поликлиники № 106 детского поликлинического отделения № 53 в 2008 году создано отделение медицинской реабилитации. Детская поликлиника обслуживает 20 тысяч пациентов. В 2015 году поступило 1380 новорожденных, из них 95 недоношенных детей.

В данном отделении реабилитацию проходят дети от 0 до 18 лет. Основную часть реабилитируемых составляют недоношенные дети, дети-инвалиды с заболеваниями нервной системы, опорно-двигательного аппарата, травмами.

Анализируя рисунок 1, можно увидеть динамику роста недоношенных детей, и благодаря работе по территориальному принципу имеется возможность контролировать до 95% недоношенных детей.

Преимуществом данной формы реабилитации детей является то, что в ней заложен принцип дневного стационара, тем самым мама с ребенком могут находиться в комфортных условиях и, закончив необходимые процедуры, вернуться домой. Существует и проблема семьи по уходу за другими детьми,



Рис. 1. Динамика роста количества недоношенных детей

имеющимися в семье, при поступлении матери в стационар, а поликлиническая форма позволяет уйти от таких проблем.

Также положительным аспектом реабилитации детей в поликлинике является непрерывность наблюдения за ребенком, возможность проследить динамику его развития и при необходимости скорректировать план реабилитации. Специалисты могут наблюдать за ребенком до достижения им совершеннолетнего возраста, зная и учитывая все особенности конкретного ребенка.

Многие родители не знают проблем своих детей и не просят у врача разъяснений, не умеют и не хотят участвовать в процессе реабилитации, не понимая, что именно приверженность к терапии — залог успешной и эффективной реабилитации. Потому что только сотрудничество и взаимосвязь врача и пациента ведут к общему доверию и совместному успешному результату.

Отделение медицинской реабилитации в ДПО № 53 расположено таким образом, чтобы у детей, получающих реабилитацию, не было контакта

с детьми, переносящими инфекционные заболевания. Причем специалистами отделения выявлено, что недоношенные дети на первом году жизни при данной поликлинической форме реабилитации переносят заболевания с острой респираторной инфекцией не чаще, чем доношенные.

Хочется отметить совместную работу участкового педиатра и врачей отделения медицинской реабилитации, взаимно дополняющих друг друга (рис. 2). В случае присоединения инфекционного заболевания в период реабилитации ребенок прекращает реабилитацию и направляется на лечение к участковому педиатру, а по выздоровлении сразу может вернуться в отделение, не теряя время на промежуточные консультации специалистов, получение талонов, направлений.

Анкетирование родителей, имеющих недоношенных детей, показало, что главным преимуществом считается близость отделения реабилитации к месту жительства, быстрота оказания необходимых услуг ребенку, психологическая поддержка семьи на протяжении всей реабилитации. Это способ-

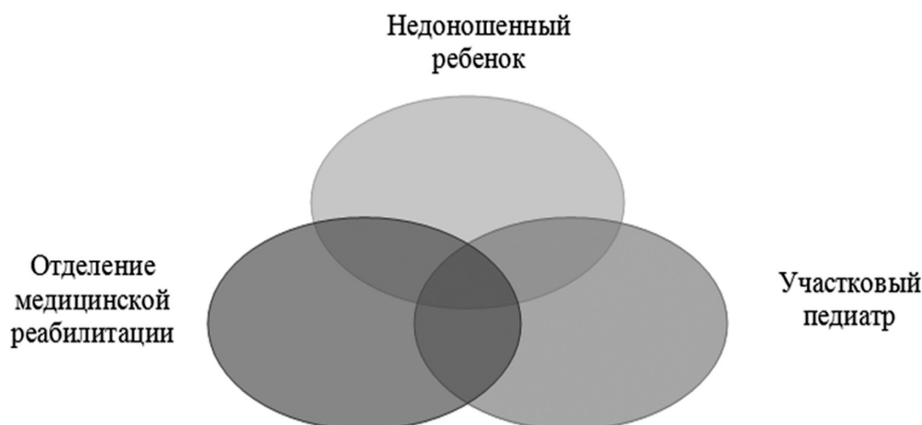


Рис. 2. Принцип взаимосвязи



Рис. 3. Особенности реабилитации недоношенных детей в различных реабилитационных учреждениях

ствует появлению у семьи недоношенного ребенка вместо состояния тревоги чувства уверенности и защищенности.

Исследуя все вышеперечисленное, можно определить ряд принципиальных особенностей реабилитации детей в поликлинике по месту жительства, а также провести сравнение с другими реабилитационными учреждениями, что показано на рисунке 3.

Таким образом, наглядно представлены преимущества реабилитации детей в амбулаторно-поликлинической системе, которая постоянно развивается и становится наиболее востребованной формой реабилитации недоношенных детей.

Своевременное и правильное восстановительное лечение способно привести к значительному улучшению функций, нарушенных болезнью [1].

В ходе работы с недоношенными детьми выявлены определенные проблемы.

В первую очередь, учитывая ряд специфических патологий у недоношенных детей, выявлена необходимость в осмотрах и консультациях у таких специалистов, как пульмонолог и гематолог, которые отсутствуют в поликлинике. Их консультации доступны только в стационарах, где быстрой помощи

получить не представляется возможным. Нам очень нужны такие специалисты для этой категории больных в поликлинике.

Помимо вышесказанного нельзя оставить без внимания и то, что окулист, имеющийся в штатном расписании поликлиники, должен владеть современными технологиями, позволяющими работать с такой особой категорией пациентов, как недоношенные дети.

Наверное, пришло время более интенсивно проводить обучающие программы для ведения данной категории детей на педиатрических участках в районных поликлиниках. Может быть, обучать в учреждениях с большим опытом выхаживания глубоко недоношенных детей (ДГБ № 1, ДГБ № 4, ДГБ № 17, ДГБ № 22) специалистов — членов мультидисциплинарных бригад реабилитационных блоков поликлиник Санкт-Петербурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузева В.И. Детская неврология. – М.: ООО «МК», 2014. [Guzeva V.I. Detskaya nevrologiya. Moscow: ООО «МК»; 2014. (In Russ).]
2. Мостовой А.В., Скоромец А.П., Софронова Л.Н., Федорова Л.А. Физиологические аспекты и стан-

- дарты выхаживания недоношенных детей. – СПб.: ООО «Апрель», 2013. [Mostovoy AV, Skoromets AP, Sofronova LN, Fedorova LA. Fiziologicheskie aspekty i standarty vykhazhivaniya nedonoshennykh detey. Saint Petersburg: ООО "Aprel"; 2013. (In Russ).]
3. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. [Pal'chik AB, Fedorova LA, Ponyatishin AE. Nevrologiya nedonoshennykh detey. Moscow: MEDpress-inform; 2012. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Инга Николаевна Суренкова – врач-невролог, заведующая отделением медицинской реабилитации. СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 106», детское поликлиническое отделение № 53. E-mail: inga.surenkova@mail.ru.

Галина Анатольевна Сулова – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой реабилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: docgas@mail.ru.

Анна Петровна Скоромец – д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: annaskoromets@gmail.com.

◆ Information about the authors

Inga N. Surenkova – neurologist, Head of the Department of Medical Rehabilitation in the City Polyclinic No 106. E-mail: inga.surenkova@mail.ru.

Galina A. Suslova – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: docgas@mail.ru.

Anna P. Skoromets – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: annaskoromets@gmail.com.

ЕЖЕДНЕВНАЯ ЖИЗНЬ ЛЮДЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ: ОПЫТ ГОРОДА ЛАППЕЕНРАНТА

© С.Л. Акимова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 12.02.2016

Принята к печати: 11.05.2016

Резюме. Статья посвящена опыту социальных служб Южной Карелии (область Финляндии) в отношении различных видов городской поддержки инвалидов детства в сферах их трудовой деятельности, проживания и увлечений. Представлена работа учреждений, оказывающих помощь людям с ограниченными возможностями, и услуги, предоставляемые социальной службой Eksote в Лаппеенранте, Париккале и Иматре. Характеризуется работа центров круглосуточного наблюдения и дневной занятости, а также ежедневная жизнь людей с синдромом Дауна, тяжелыми формами аутизма, нарушениями умственного развития. Описываются особенности и различия деятельности центров круглосуточного ухода за людьми с ограниченными возможностями в Южной Карелии: дома «Петяямяки» и частного центра проживания для людей, требующих усиленного обслуживания, — «Вилла Карелия». Описывается предназначение и функции центров дневной занятости для инвалидов в Южной Карелии: Центра поддержки самостоятельной жизни «Артту» и Центра «Валтсу». Акцентируется внимание на передовом опыте Финляндии в предоставлении возможности инвалидам детства заниматься открытой трудовой деятельностью. Статья информирует о видах материальной поддержки инвалидов в Финляндии и помощи им со стороны Национального пенсионного ведомства Kela, в том числе в оплате съемного жилья. Согласно официальной позиции правительства Финляндии, инвалиды имеют такие же права, как и все остальные граждане страны, и возможность принимать решения, касающиеся их собственной жизни. Финская система медико-социальной реабилитации людей с ограниченными возможностями заслуживает внимания и тиражирования в России.

Ключевые слова: инвалиды; люди с ограниченными возможностями; открытая трудовая деятельность; социальное трудоустройство; реабилитация.

THE DAILY LIFE OF PEOPLE WITH DISABILITIES: EXPERIENCE OF LAPPEENRANTA

© S.L. Akimova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician* (St. Petersburg), 2016;7(2):145-153

Received: 12.02.2016

Accepted: 11.05.2016

Abstract. The article is devoted to the experience of social services in South Karelia (region of Finland) in respect of different types of urban support for disabled people in the areas of employment, housing and hobbies. The article describes the work of institutions providing assistance to people with disabilities and the services which are being provided by social service Eksote in Lappeenranta, Imatra and Parikkale. The article describes the work of centers round the clock monitoring and employment for the day, as well as the daily lives of people with Down syndrome, severe autism, intellectual disabilities. The attention is focused on the best practices in Finland, enabling the disabled child to engage in open employment. The article informs about the kinds of financial support for disabled people in Finland and assistance from the National Insurance Institute Kela, including the payment of rental housing. This article describes the features and differences of the centers around the clock care for people with disabilities in South Karelia: Houses "Petyayamyaki" and Private accommodation center "Villa of Karelia" for people requiring intensive care. The article describes the features of the day centers of employment for people with disabilities in Finland: the Center for Independent Living Support "Arttu" and Center "Valtsy." According to the official position of the Government of Finland, persons with disabilities have the same rights as all other citizens of the country, and they have possibility to make decisions about their own lives. The Finnish system of medical and social rehabilitation of people with disabilities deserves the attention and replication in Russia.

Keywords: people with disabilities; the open labor activity; social employment; rehabilitation.

В сентябре 2015 года состоялся пресс-тур в Южную Карелию (область Финляндии), позволивший участникам познакомиться с повседневной жизнью людей с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ), а также с различными видами городской поддержки в сферах их трудовой деятельности, проживания и увлечений. Программа поездки была подготовлена администрацией г. Лаппеенранта и призвана максимально раскрыть систему поддержки таких людей.

Российские журналисты и специалисты познакомились на практике с работой учреждений, оказывающих помощь инвалидам детства, и с услугами, предоставляемыми социальной службой *Eksote* в Лаппеенранте, Париккале и Иматре [1].

Среди клиентов таких заведений много людей с синдромом Дауна, аутизмом, задержкой умственного развития. Они не содержатся в стационаре, а занимаются посильной деятельностью, заботятся о себе сами, общаются, передают свой опыт друг другу, вступают в браки; некоторые работают на производстве, где для них специально оборудованы рабочие места.

Финские специалисты пришли к выводу, что место человека с ОВЗ — не в больнице (или закрытом интернате), им следует предоставить возможность открытой трудовой деятельности. Таким людям особенно необходимо чувствовать себя нужными.

КТО КУРИРУЕТ ИНВАЛИДОВ

Как рассказала консул по здравоохранению и социальным вопросам Генерального консульства Финляндии в Санкт-Петербурге Эйва-Лийса Хапанеми (*Eeva-Liisa Haapaniemi*), в Финляндии инвалидам помогают не благотворительные организации (как это декларируют о себе некоторые некоммерческие общественные организации (НКО) в России), а гражданские, которые занимаются также политической деятельностью. Благотворительные организации в Финляндии имеют меньшее значение.

Гражданское общество занимается инвалидами совместно с государственными службами и муниципалитетами. В стране насчитывается 35 тысяч НКО, из них многие помогают инвалидам. В муниципалитетах действуют советы инвалидов.

Вместе с тем в Финляндии остаются нерешенными многие вопросы, касающиеся жизни людей с ОВЗ, в том числе создание для них рабочих мест с приемлемой оплатой труда.

В соседней Норвегии муниципалитеты также привлечены к этой деятельности, без них организация жизни людей с ОВЗ невозможна.

Правительство Финляндии постоянно занимается мониторингом ситуации, анализирует состояние дел в этой сфере. К участию в проверках привлекаются сотрудники министерства социального обеспечения и здравоохранения, специалисты из профильных учреждений разных форм собственности, чтобы обеспечить независимость суждений и оценок, проведение беспристрастного анализа.

В Финляндии создан специальный сайт для людей с ОВЗ.

ОРГАНИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ЛЮДЯМ С ОВЗ И ИХ РЕАБИЛИТАЦИИ В ФИНЛЯНДИИ

Южно-Карельский округ социальных услуг и здравоохранения *Eksote*

Южно-Карельский округ (территориальное подразделение) социальной службы и здравоохранения *Eksote* является первопроходцем в деле организации услуг для людей с ОВЗ [1]. Это орган местной власти, финансируемый за счет налогов, собираемых муниципалитетами. *Eksote* закупает услуги для людей с ОВЗ на основе тендеров, в которых участвуют и частные организации. Благодаря существующим критериям отбора победителями тендеров в Финляндии становятся структуры, предоставляющие наиболее качественные услуги, в отличие от России, где победителем становится тот, кто предлагает наиболее низкую цену вне зависимости от качества.

Социальная поддержка в Южной Карелии направлена преимущественно на семейное обслуживание (в том числе защиту детей, социальную работу с молодежью и подрастающим поколением), психосоциальное обслуживание взрослых (охрану психического здоровья, социальное обслуживание взрослых и психическую реабилитацию), а также на обслуживание людей с ограниченными возможностями, включая дневной либо круглосуточный уход за ними.

Особое внимание уделяется повышению социальной активности инвалидов, которым, в частности, предоставляется право на получение оплаченного проезда к месту учебы или работы, специального оборудования для бытовых нужд. В последнее время в Финляндии реализуются специальные пилотные проекты по транспортному обслуживанию пациентов с тяжелой степенью инвалидности, таким людям выделяются талоны для проезда в такси к месту работы.

Принимаются меры и к обеспечению трудовой занятости инвалидов. Меняются подходы к организации быта и занятий людей с ОВЗ, используются современные возможности (например, предоставляется работа за компьютером). В Финляндии счита-

ют, что человек с ОВЗ должен заниматься не только вышиванием ковриков... Однако рынок труда в стране ограничен и не разнообразен в связи с ее небольшими размерами, а потому инвалиды, как правило, трудоустраиваются на условиях неполной рабочей недели. Поддержка занятости инвалидов обеспечена законодательно.

Согласно стратегии работы с инвалидами, разработанной на 2015–2017 годы, клиент социальной службы имеет право самостоятельно решать все вопросы, связанные с его жизнью, при этом ему оказывается индивидуализированная помощь.

Отдельными нормативными актами обеспечены такие аспекты реабилитации инвалидов, как планирование зданий с учетом нахождения в них людей с ограниченными возможностями, организация движения, перевозка инвалидов, их домашнее обслуживание, субсидирование занятости. Финансирование их реабилитации в Финляндии осуществляется за счет института социального страхования. За реализацию законодательства о реабилитации инвалидов отвечает Министерство социального обеспечения и здравоохранения, которое действует в совокупности с Национальным советом по реабилитации, а также муниципальными советами и местными группами сотрудничества [2].

Материальная поддержка включает в себя выплаты пособий по инвалидности для взрослых, пособий по инвалидности на детей до 16 лет, жилищных и реабилитационных пособий, социального пособия и социальной ссуды, субсидий на приобретение особого питания и одежды, а также пособия на адаптацию. Инвалидам предоставляется скидка при налогообложении.

Национальное пенсионное ведомство *Kela* также оказывает людям с ОВЗ помощь в оплате съемного жилья. Эта организация выплачивает инвалиду 400–600 евро в месяц (что составляет 80% стоимости аренды), а остальные 20% он выплачивает из своей пенсии. Эти выплаты связаны с особенностями жизни финских инвалидов — люди с ОВЗ живут в отдельных, арендуемых для них квартирах. При этом размер пенсии инвалида составляет более тысячи евро [2].

Количество коек психиатрического профиля в Финляндии в последние годы снизилось с 20 тысяч до 3 тысяч благодаря внедрению системы поддержки, при которой пациент может жить в арендованной для него квартире и круглосуточно получать услуги по уходу, включая врачебное наблюдение и медикаментозное лечение.

Согласно официальной позиции правительства Финляндии инвалиды имеют такие же права, как и все остальные граждане страны, и возможность

принимать решения, касающиеся их собственной жизни. Такой подход разделяют не все жители страны в силу отягощенности стереотипами.

Деятельность *Eksote* покрывает значительную часть сферы услуг для инвалидов, в том числе мигрантов.

В Финляндии стараются уменьшить долю людей с аутизмом, находящихся в стационарах.

Если пациенту с ОВЗ не хватило места в соответствующем учреждении, *Eksote* может закупить такую услугу в другом учреждении, даже если оно не участвовало в тендере, хотя преимущество отдается учреждению, с которым уже заключен договор. При необходимости *Eksote* может оплатить услуги специалиста по психическому здоровью. Частные предприятия оказывают специализированные профильные услуги, уровень качества которых контролируется и не отличается от аналогичного в более крупных организациях.

Eksote включает в себя несколько структурных подразделений. Это службы обеспечения семейной и социальной поддержки (*Family and Social Welfare Services*), к задачам которой в последнее время относится также обслуживание психически больных инвалидов, службы здравоохранения (*Healthcare Services*) и сервисное обслуживание пожилых людей (*Services for the Eldery*) [1]. В структуру *Eksote* входит ряд поликлиник и центральная больница Южной Карелии. Однако организация сталкивается с дефицитом врачей — стоматологов, психиатров, терапевтов, так как в стране таких специалистов недостаточно.

Несмотря на различия в финансовом положении местных органов власти, качество предоставляемых инвалидам услуг везде примерно одинаково, а критерии оказания услуг едины для всех коммун, хотя некоторые из них вынуждены ограничиваться минимальным объемом помощи, соответствующим закону. В ряде случаев местная власть не склонна к расширению этой деятельности, что связано с политикой конкретных руководителей коммун. Руководители *Eksote* говорят: «Если настрой на работу нет, не будет и результата».

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ЛЮДЯМ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ В ФИНЛЯНДИИ

В Финляндии нет бесплатного медицинского обслуживания взрослых. За лечение в больнице взрослый пациент платит 40 евро в сутки, 16 евро стоит прием врача общей практики и 32 евро — посещение профильного специалиста. Визит к частному врачу в Финляндии стоит от 60 до 100 евро. Кроме того, дополнительно оплачиваются услуги лабораторий и обследования с применением медицин-

ских приборов. Роды в Финляндии также платные: за пребывание в родильном отделении женщина платит 40 евро в сутки.

Дети получают бесплатное амбулаторное обслуживание. Педиатры в Финляндии наблюдают детей до 18 лет.

Зарплата врачей в Финляндии составляет 5–8 тысяч евро, в госпитальной системе она выше. Зарплата медсестер — около 3 тысяч евро. Зарплата инструктора, работающего с инвалидом, составляет приблизительно 2300 евро без учета доплат за сменную работу в вечерние, выходные и праздничные дни [3].

ЦЕНТРЫ КРУГЛОСУТОЧНОГО УХОДА ЗА ЛЮДЬМИ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ В ЮЖНОЙ КАРЕЛИИ

Дом «Петямяки»

В Финляндии действуют центры круглосуточного ухода за людьми с ОВЗ. Участники поездки смогли ознакомиться с новейшим опытом финских специалистов.

С февраля 2015 года в муниципалитете Париккала работает дом «Петямяки» с отдельными квартирами для людей с ограниченными возможностями. Здесь им обеспечивают поддержку, круглосуточный уход и помощь.

При круглосуточном обслуживании целью является интегрирование людей в социум, чтобы они могли как можно дольше жить самостоятельно. Самому старому жителю дома «Петямяки» 72 года, самому молодому — 17 лет.

Как и в других центрах круглосуточного наблюдения, здесь клиенты живут в арендуемых системой *Eksote* квартирах со специально оборудованными душевыми комнатами и санузлами. В каждом жилом отсеке есть своя терраса. Средняя площадь квартиры — 25 кв. м, но она предлагается без мебели и оборудована только встроенной кухней. Проживающие приобретают мебель, постельное белье и ковры сами, исходя из собственных предпочтений и за счет личных средств. Уборку они тоже выполняют самостоятельно, предварительно получив инструктаж.

Штат дома «Петямяки» состоит из 12 человек: патронажная медсестра, социальный работник, ответственный инструктор, помощник, а также медсестры. В настоящее время здесь 15 проживающих. Шестерым из них обеспечена бо́льшая, чем остальным, самостоятельность.

Стоимость аренды квартиры здесь составляет 545 евро; 80% из них, как и в остальных случаях, оплачивает *Eksote*.

Инструкторы составляют для обитателей дома расписание на неделю с указанием активности

по дням и часам. На магнитиках крепятся фото и картинки, обозначающие «вид деятельности» для каждого клиента — например, гимнастику, танцы, стирку, душ (который проживающие должны принимать не реже трех раз в неделю). Выделено время также для общения клиентов в просторном холле. На собраниях жильцов им предлагается выбор, куда поехать на экскурсию, какое выбрать меню на неделю, чем заняться в свободное время и т. д.

Для них организуются танцы, экскурсии, занятия гимнастикой в спортзале соседней школы. Проживающие могут готовить пищу под руководством инструктора, однако здесь есть и профессиональный повар. Продукты закупаются на оптовом складе и в местных магазинах. Пациенты самостоятельно заморозили на зиму ягоды: 100 кг клубники, 80 кг брусники и 60 кг черники, пекут пироги с ягодами. Персонал стремится, чтобы рыбные блюда присутствовали на столе не менее трех раз в неделю, овощи — каждый день.

Инструкторы обучают клиентов заботиться об удовлетворении гигиенических потребностей. Кроме душа здесь есть сауна с ежедневным нагревом. В общей прачечной установлены две стиральные машины. Жильцы стирают свое белье по очереди, хотя некоторые способны лишь нажать на нужную кнопку. Родственники проживающих здесь людей нередко удивляются, что их близкие в доме «Петямяки» делают все сами. Ранее, проживая у себя дома с близкими, они ничего этого не делали.

В доме «Петямяки» приветствуется взаимопомощь и самозанятость пациентов. Те из них, кто занимается трудовой деятельностью, ездят на работу. Остановка автобуса находится в 500 м от дома. Некоторым клиентам персонал вызывает такси с оплатой за счет социальной службы. Как правило, пациенты с ОВЗ занимаются коворкчемством в специально оборудованной мастерской, причем норм выработки для них не существует. Труд инвалидов оплачивается в размере 1 евро в час. Трудовая деятельность является частью реабилитации людей с ОВЗ и их интеграции в общество. Никакой охраны дома не предусмотрено, ближайший полицейский участок находится в 50 км.

Открытие дома «Петямяки» способствовало частичному решению проблем с трудоустройством местных жителей на фоне растущей в стране безработицы в муниципалитете с населением всего 5 тысяч человек.

«Вилла Карелия»

Инвалидам детства старше 18 лет с тяжелой степенью инвалидности в Южной Карелии круглосуточно предоставляют услуги в частном центре

проживания для людей, требующих усиленного обслуживания. Таким центром является «Вилла Карелия» (Nuorten Ystävät) [7]. Его особенность заключается в том, что дневная деятельность и проживание пациентов сосредоточены в одном месте. «Вилла Карелия» начала свою деятельность в 2008 году — центр появился еще до создания *Eksote*.

Организация входит в состав бизнес-группы и оказывает специализированные услуги в сфере социального обеспечения и здравоохранения. Качество услуг, предоставляемых частными и муниципальными организациями, в Финляндии одинаково.

В центре «Вилла Карелия» проживает 12 инвалидов детства с синдромом Дауна, тяжелыми формами аутизма, нарушениями умственного развития. Все клиенты центра нуждаются в значительной помощи и поддержке.

«Вилла Карелия» предоставляет *Eksote* на условиях закупки услуг проживание и дневную деятельность пациентов. *Eksote* оплачивает и все транспортные расходы инвалидов, включая проезд на такси.

Помимо центра «Вилла Карелия» в Финляндии есть и другие частные учреждения, оказывающие услуги для людей с ОВЗ, принимающие участие в тендерах, проводимых *Eksote*, и работающие на условиях, оговоренных условиями контрактов. Среди них — частное учреждение для детей младше 18 лет, подобное центру «Вилла Карелия». В целом по стране такую услугу, как усиленная поддержка для инвалидов, предлагают 10 организаций. Одним из критериев конкурсного отбора является местоположение организации, чтобы она не оказалась слишком далеко от места проживания инвалидов и их родственников. При географическом соседстве их взаимоотношения удается сохранить. *Eksote* определяет и публикует критерии, которым должны соответствовать организации — участники конкурсов. С представителями учреждений, деятельность которых соответствует заявленным условиям, проводятся предварительные переговоры, в ходе которых уточняется возможность качественного оказания услуг и реализации права человека с ОВЗ на свободный выбор места проживания и рода занятий. По итогам переговоров кандидаты на выполнение услуги принимают окончательное решение об участии в конкурсе [1].

В центре «Вилла Карелия» работает мультипрофессиональная команда из 16 сотрудников. В ее составе есть опытные медсестры и социальные работники, повар-инструктор, медсестра, инструкторы.

Деятельность инструкторов направлена на реабилитацию клиентов путем содействия их самостоятельности и выполнению необходимых для самообеспечения действий. Благодаря этому пациенты

более активны и успешны в повседневных занятиях, чем при проживании дома. Как правило, в домашних условиях молодые инвалиды не выполняли никаких самообеспечивающих действий, тогда как в центре они сами стирают, готовят и занимаются уборкой.

В будние дни клиентам оказывается поддержка в коммуникации, налаживании социальных отношений, организации их собственной деятельности. Инструкторы центра считают, что при отсутствии тренировки в коммуникации у клиента редуцируется умение общаться с окружающими.

Клиенты имеют возможность выбора занятий. Работа сотрудников организована таким образом, чтобы к пациентам не требовалось применять ограничения. «Эта политика является относительно новой для Финляндии, и 20 лет назад люди с аутизмом находились в других условиях и содержались в больницах», — вспоминают сотрудники социальной службы. За каждым проживающим на «Вилле Карелия» закреплен «обучающий предмет» — одна из образовательных дисциплин. Клиенты, которые могут принять решение о предпочтении той или иной дисциплины, делают это самостоятельно, остальным же дается по два варианта, из которых они выбирают.

Для каждого проживающего составляется (с участием самого клиента, его родственника и социального работника) план занятий и реабилитации. Окончательный вариант индивидуального расписания, с понятными для каждого клиента рисуночными изображениями, вывешивается в коридоре центра.

«Дневная занятость» клиентов организована в будние дни в течение пяти часов и включает в себя ручной труд, театральное искусство, занятия физкультурой, работу на кухне. Проживающие участвуют в планировании меню и приготовлении пищи. Так, в день посещения центра участниками пресс-тура группа «поваров» готовила лазанью и салат, пекла хлеб. На «Вилле Карелия» работает профессиональный повар, а каждый из проживающих по очереди работает на кухне помощником. Представители Санкт-Петербурга наблюдали на кухне, как инструктор работает с девушкой, больной аутизмом, которая собирает поднос и ставит его на тележку.

В группе ручного труда клиенты вышивают крестиком по канве под руководством инструктора, шьют мочалки-варежки. Другие шьют матерчатые мешочки и наполняют их овсом для использования в качестве грелок. Еще одна группа занимается ковроткачеством с использованием ткацкого станка.

Некоторые клиенты шьют костюмы для театрального представления, создают украшения, в том числе нанизывают бусы, делают свечи и подушки на продажу. Эти изделия продаются здесь же, в «Вилле Карелия», во время ярмарок для родственников пациентов.

Деньги, вырученные от продаж, идут на организацию экскурсий для клиентов.

Отметим, что в России родственники таких пациентов несут свой крест пожизненно, тогда как в Финляндии для людей с ОВЗ существует эффективная поддержка, использующая финансовые, медицинские и социальные инструменты в деятельности муниципалитетов.

В самодеятельных спектаклях в качестве актеров выступают пациенты, страдающие аутизмом и синдромом Дауна. Они репетируют, готовят костюмы и декорации под руководством инструкторов.

В структуре вечерней деятельности центра есть работа за компьютером, занятия в музыкальном кружке, выполнение индивидуальных заданий.

Клиенты, демонстрирующие успехи, могут заниматься в своей комнате и составлять для себя план работы.

Занятия проходят в малых группах. В центре есть спортзал и музыкальная комната, а кроме того — так называемая «комната безопасности», где клиент может восстановить эмоциональное равновесие.

На втором этаже центра расположены индивидуальные комнаты для проживания, со специально оборудованными санузлами и душевой кабиной.

80% стоимости проживания в частных центрах, как и в других социальных учреждениях, оплачивает *Eksote*. В случае детей-инвалидов социальная служба может полностью покрывать эти расходы, однако ситуация рассматривается применительно к каждому конкретному случаю с учетом доходов и материального положения родителей пациента.

Персонал центра несет особую ответственность за лекарственное обеспечение пациентов, больных аутизмом. Сотрудники сдают специальный экзамен, связанный с порядком выдачи лекарств. В случае необходимости медицинской консультации инструкторы сопровождают клиентов на приеме у врача.

Среди аутистов наблюдается большая вариативность проявлений этого расстройства. Отличительная черта людей с аутизмом в том, что они считают, что особенными являются не они, а окружающие. Аутизм часто описывается как «спектр расстройств», поскольку это состояние затрагивает людей по-разному и в различной степени.

Одним из таких вариантов является свойственная части пациентов нейробиологическая патология — синдром Аспергера. Это одно из пяти общих нару-

шений развития, характеризующееся трудностями в социальном взаимодействии; оно выражается неуклюжестью, а также ограниченным, стереотипным, повторяющимся репертуаром интересов и занятий. Речевые и когнитивные способности больных с синдромом Аспергера остаются сохранными. Люди с данным расстройством испытывают трудности в социальной коммуникации, социальном взаимодействии, социальном воображении. При правильной поддержке и стимулировании люди с синдромом Аспергера могут вести полноценную и независимую жизнь.

Встречаются и пациенты с синдромом Туретта — генетически обусловленным расстройством центральной нервной системы, которое проявляется в детском возрасте и характеризуется множественными моторными тиками и как минимум одним вокальным или механическим тиком. Ранее синдром Туретта считался редким явлением, ассоциируемым с выкрикиванием нецензурных слов или социально неуместных и оскорбительных высказываний. Однако этот симптом присутствует только у меньшего числа людей с синдромом Туретта. Сейчас данный синдром не считается редкой болезнью: до десяти детей из тысячи имеют синдром Туретта; более чем десять человек из тысячи имеют тиковые расстройства. У людей с синдромом Туретта уровень интеллекта и продолжительность жизни не отличаются от нормальных. Известные люди с этим синдромом встречаются во всех сферах жизни.

Чтобы разработать план работы с клиентом, врач и социальный работник должны быть хорошо осведомлены о структуре болезни и организовать деятельность и режим дня пациентов таким образом, чтобы те действовали в четко осознаваемом пространстве и понимали порядок мероприятий.

Участники пресс-тура смогли осмотреть в центре комнату активного, общительного и дружелюбного молодого человека по имени Вилли. Он, как и остальные обитатели центра, меблировал помещение по собственному вкусу. Так, он продемонстрировал свое последнее приобретение — тумбочку для телевизора, полупрозрачные пластиковые контейнеры с одеждой на шкафу. Часть комнаты занята трансформерами, которыми любит заниматься пациент. Здесь же находится гитара, на которой он научился играть, и кассеты с видеофильмами.

ЦЕНТРЫ ДНЕВНОЙ ЗАНЯТОСТИ ДЛЯ ЛЮДЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ В ЮЖНОЙ КАРЕЛИИ

Центр поддержки самостоятельной жизни «Артту» (Arttu)

В Центре поддержки самостоятельной жизни «Артту», расположенном в Лаппеенранте, на прак-

тике реализуется финский закон, касающийся людей с ОВЗ. В стране для таких пациентов организованы центры дневной занятости, близ которых находятся места проживания инвалидов, в том числе сети «поддерживающих квартир» с постоянным социальным сопровождением, что позволяет оказывать поддержку людям с ОВЗ.

Государственная программа направлена на максимальное сопровождение для таких людей вместо их стационарного лечения.

Цель «Артту» — способствовать самостоятельному проживанию людей с ОВЗ, чтобы они могли заботиться о себе. Клиенты «Артту» — исключительно инвалиды детства. Сейчас их здесь 40. Все клиенты центра являются совершеннолетними. Ранее здесь размещался дом для групповых занятий таких пациентов с пятью местами для проживания инвалидов, имеющих относительно хорошую физическую форму. Профиль учреждения изменился после ремонта, прошедшего весной 2015 года.

Инвалиды детства, имеющие возможность добраться до «Артту» самостоятельно, занимаются в центре с инструктором, имеющим среднее специальное образование медсестры или социального работника. Персонал «Артту» — 6 человек. Они работают в две смены.

В «Артту» направляют прежде всего инвалидов — жителей Лаппеенранты, выявленных социальной службой. Однако для нуждающихся в круглосуточной помощи и уходе предназначены иные места. Сотрудники учреждения оценивают уровень готовности человека с ОВЗ к переезду, его финансовые возможности и потребность в лекарственной терапии, готовность к самообслуживанию и социальным контактам, начиная с покупок в магазинах и возможности посетить врача. Специальный сотрудник контролирует счета проживающих в доме, так как их пенсии и дополнительная материальная помощь позволяют оплачивать питание, иные потребности и частично аренду жилья. Минимальный размер пенсии в Финляндии — 800–900 евро, а у инвалидов детства она составляет более 1 тысячи евро, не считая дополнительных дотаций. Предоставляемая в «Артту» помощь бесплатна для клиента.

Вместе с инструктором клиенты ходят на прием к врачам в поликлинику, если возникает необходимость в медицинской помощи. В «Артту» есть также аптека. Прежде инвалиды в сопровождении инструкторов ходили в муниципальные аптеки, причем если у инвалида имелись проблемы с рецептом, ему предоставлялась записка для аптеки.

В «Артту» не предусмотрена возможность индивидуального приготовления пищи проживающими, там организовано коллективное питание, так как за-

дачей центра в данном случае является обеспечение полноценного питания и общения клиентов. Поест сюда приходят также взрослеющие дети-инвалиды, живущие в семьях.

В «Артту» постоянно ведется обучение клиентов, чтобы в повседневной жизни они могли справляться с бытовыми проблемами. Инструкторы посещают своих подопечных (одних раз в неделю, других — раз в месяц), помогают им с уборкой, покупкой продуктов и иными хозяйственными делами, но не делают за инвалидов всю работу, оказывая им лишь поддержку. Обратная связь осуществляется по телефону. Клиенты звонят в «Артту», а сотрудники центра — своим подопечным. Их учат также осуществлять видеосвязь по Скайпу с помощью планшетных компьютеров, так как в «Артту» инструкторы обучают клиентов обращению с компьютером. С проживающими проводятся и тренинги по безопасности проживания. Например, инструкторы обучают своих подопечных правильно обращаться с бытовыми приборами и не впускать в свои квартиры посторонних.

Как и в других центрах, здесь для клиентов организованы экскурсии. Персонал стремится, чтобы проживающие в «Артту» люди с ОВЗ не чувствовали себя одиночками. Судя по результатам анкетирования, этой цели социальная служба достигает. В «Артту» проводятся собрания, на которых выслушивают пожелания клиентов. В центре создан вокально-инструментальный ансамбль, члены которого участвовали даже в рок-фестивале, проводятся вечера отдыха, инвалиды совместно отмечают праздники. В местных ресторанах устраивают танцы для людей с ОВЗ. Для инвалидов организуют достаточно популярные среди них пятидневные выездные «лагеря» с отдыхом на природе и плаванием — с учетом возрастных групп.

Для инвалидов детства организована трудовая деятельность: они ткут ковры и делают ловушки для рыбной ловли — «катиски». Кроме того, люди с ОВЗ привлечены к строительным работам.

Родственники инвалидов, желающие участвовать в их жизни и помогать им, также имеют эту возможность.

В «Артту» и аналогичных центрах создано пожизненное сопровождение клиентов, однако, если инвалиду потребуется круглосуточная поддержка из-за проблем со здоровьем, его переведут в другое учреждение.

Центр «Валтсу»

В Центре по предоставлению функциональных услуг «Валтсу», также расположенном в Лаппеенранте, помогают 14 инвалидам детства со сравнительно легкой патологией. «Валтсу» является цен-

тром дневной занятости и работает с понедельника по пятницу.

Люди с ОВЗ получают в «Валтсу» поддержку в бытовой сфере. Они живут по большей части у себя дома либо в арендованных квартирах. Их возраст — от 20 до 40 лет. Для каждого разрабатывается индивидуальный график, определяющий, сколько раз в неделю инвалид должен посетить центр.

Инструкторы учат клиентов всему, что требуется в быту, например, готовить пищу, убирать, а также развивают их социальные и групповые навыки.

В 9 часов утра для клиентов организован завтрак, в приготовлении которого они принимают участие.

В городе Лаппеенранта работает кафе «Кайсла», которое находится под патронатом службы *Eksote* и доступно не только для инвалидов, но и для всех желающих. Здесь относительно низкие цены, самое дорогое блюдо стоит 5 евро. Посетители платят только за стоимость продуктов; наценки, учитывающей стоимость приготовления блюд, не существует. Повар в кафе — профессионал, а команда помощников — люди с ОВЗ.

Клиенты «Валтсу» часто посещают городские мероприятия — их учат поведению в обществе и нормам общения. Занятия пациентов в центре частично разгружают их родственников и дают им возможность отдыха. Это обстоятельство социальной служба считает психологически важным.

Для инвалидов с более тяжелыми нарушениями здоровья центр организует дневную деятельность на дому: здесь считается, что возить их на такси в центр дневной занятости нецелесообразно. При этом пациент может отказаться от такой деятельности.

Все посетители «Валтсу» обучены обращению с компьютером. В центре созданы кружки по различным направлениям. Люди с ОВЗ сами выбирают, какие знания они будут получать.

В одной из комнат установлен старинный деревянный ткацкий станок, на котором могут тренироваться клиенты «Валтсу»: они ткут коврики. Из битой керамической плитки пациенты собирают мозаичные панно. После обучения инвалиды могут работать на производстве. Некоторые из них действительно переходят с дневной занятости на подерживающую трудовую деятельность.

Клиенты центра ведут дневники и записывают, что сделали за день. Таким образом у них развиваются навыки письма и самоконтроля. Кроме того, люди с ОВЗ обучают друг друга навыкам поведения. В «Валтсу» этой цели служат групповые тренинги — так называемая сравнительная поддержка. Однако она требует дальнейших разработок.

Специалисты центра говорят, что в сфере сравнительной поддержки они находятся пока только в начале пути.

Клиентов «Валтсу» учат также пользоваться средствами предохранения, например противозачаточными спиралями. В данном случае Финляндия успешно переняла опыт других стран, в том числе Нидерландов, Великобритании, Швеции, Дании, Норвегии. Для инвалидов в «Валтсу» организован лекционный курс, в котором затронуты и вопросы сексуальной жизни.

Клиенты «Валтсу» посещают городскую библиотеку, где могут брать не только книги, но и музыкальные диски. Музыкальная терапия используется и во время занятий в «Валтсу»: люди с ОВЗ слушают музыку; прослушивание сопровождается развивающими занятиями. Так, инвалидам предлагается вспомнить, как называется мелодия, которую им включают.

Центр «Валтсу» оборудован удобной современной мебелью. Существуют отдельные помещения, где у клиента есть возможность уединиться и заниматься своим делом, например, в отведенные часы делать дневниковые записи в компьютере. Создана также «сенситивная комната» (аналог комнат психологической разрядки в ряде российских учреждений).

Если клиент «Валтсу» неожиданно демонстрирует неординарное поведение, его обследуют и лечат в поликлинике. Клиента на приеме у врача сопровождает инструктор.

Поликлиника расположена в том же здании, где оказывают услуги инвалидам. Если у новорожденного ребенка обнаруживают особенности развития, его наблюдают в поликлинике педиатр, детский невролог, позже врач общей практики, имеющие специализацию и опыт работы с инвалидами детства. В поликлинике есть также специалисты по физиотерапии, логотерапии и др. Все они прошли инструктаж по обслуживанию людей с ОВЗ разного возраста.

Поездка в Южную Карелию позволила ее участникам получить представление о повседневной жизни людей с ограниченными возможностями в Финляндии.

Клиенты учреждений по уходу за людьми с ОВЗ встречали гостей дружелюбно, показывали свои квартиры, демонстрировали поделки, вышивку, мозаику. Дата и время посещений были отмечены в расписании. В учреждениях царит доброжелательная атмосфера, чистота, отсутствуют специфические запахи, неизменно присутствующие в большинстве российских отделений по уходу за больными и престарелыми.

В Финляндии людям с ОВЗ обеспечено социальное трудоустройство, организуются специальные рабочие места. В стране на практике реализуется принцип равных возможностей и право на самостоятельность человека с ограниченными возможностями.

Финская система медико-социальной реабилитации людей с ОВЗ заслуживает внимания и тиражирования в России. Эти пациенты не занимают койки в стационарах и не становятся обременительной «социальной нагрузкой» на общество в отличие от того, как это бывает в России. В Финляндии они проходят медико-социальную и психологическую реабилитацию в достойных человека условиях.

Тем не менее руководители *Eksote* считают, что и финскому обществу следует менять отношение к людям с аутизмом [1, 3]. Такой подход к людям с ОВЗ возможен и в российских условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.ttl.fi/fi/muuttuva_tyoelama/toissa-suomessa/Documents/venaja_toissa-suomessa.pdf. (Дата обращения 16.11.15).
2. http://www.kela.fi/documents/10180/1978560/2015_Terveys_ven2_netti.pdf/dcea277c-8b14-4613-b623-d5fedf3feecd. (Дата обращения 16.11.15).
3. http://www.tukikeskushilma.fi/tiedosto/palveluopas_venaja.pdf. (Дата обращения 16.11.15).

◆ Информация об авторе

Светлана Леонидовна Акимова — канд. мед. наук, кафедра гуманитарных дисциплин и биоэтики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: secrjournal@mail.ru.

◆ Information about the author

Svetlana L. Akimova — MD, PhD, Department of Humanitarian Disciplines and Bioethics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: secrjournal@mail.ru.

ОКАЗАНИЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

© А.Е. Ткаченко¹, И.В. Кушнарева²

¹Медицинское учреждение «Детский хоспис», Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургское государственное автономное учреждение здравоохранения «Хоспис (детский)»

Поступила в редакцию: 05.04.2016

Принята к печати: 20.06.2016

Резюме. В статье рассматриваются сложности толкования положений действующего законодательства об охране здоровья граждан применительно к вопросам оказания паллиативной медицинской помощи детям в амбулаторных условиях. Проведен сравнительный анализ норм действующего законодательства и сформулированы предложения по его дополнению.

Ключевые слова: паллиативная медицинская помощь детям; кабинеты паллиативной медицинской помощи детям; амбулаторные условия.

RENDERING PEDIATRIC PALLIATIVE MEDICAL CARE ON OUTPATIENT BASIS

© A.E. Tkachenko¹, I.V. Kushnareva²

¹Medical Institution "Children's Hospice", St Petersburg, Russia;

²St Petersburg State Autonomous Healthcare Institution "Children's Hospice", Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):154-157

Received: 05.04.2016

Accepted: 20.06.2016

Abstract. The article discusses the complexity of interpretation of the current health care legislation in relation to the provision of pediatric palliative care on outpatient basis. It also introduces a comparative analysis of the current legislation and represents amendment proposals.

Keywords: pediatric palliative medical care; pediatric palliative medical care doctor's offices; outpatient conditions.

В отечественном законодательстве понятие «паллиативная медицинская помощь» появилось только в 2011 году с принятием нового Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и определяется как «комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан» [6, ст. 36].

Паллиативная медицинская помощь является одним из видов медицинской помощи. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в ст. 32 устанавливает 4 вида условий оказания медицинской помощи: вне медицинской организации, амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно [6, п. 3 ст. 32]. В ст. 36, посвященной паллиативной медицинской помощи, указано, что она оказывается в амбулаторных и стационарных условиях.

Федеральный закон конкретизирует амбулаторные условия оказания медицинской помощи как условия, «не предусматривающие круглосуточного медицинского наблюдения и лечения, в том числе на дому при вызове медицинского работника» [6, п. 2, 3, ст. 32].

Вслед за принятием нового Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в 2012 году определен порядок оказания паллиативной медицинской помощи (ПМП) взрослому населению [5]. Было установлено, что такая помощь оказывается в следующих условиях:

- амбулаторно — в кабинетах ПМП и бригадами отделения выездной патронажной службы [5, п. 7];
- в дневном стационаре;
- в стационарных условиях — в отделениях и центрах ПМП.

В 2015 году принимается новый порядок оказания ПМП взрослому населению [3]. Условия оказания помощи изменены:

- амбулаторно — в кабинетах и выездными патронажными службами ПМП, созданными в медицинских организациях;
- в стационарных условиях — в отделениях ПМП, отделениях сестринского ухода медицинских организаций, хосписах и домах (больницах) сестринского ухода.

Ключевые отличия приказов 2012 и 2015 годов состоят в том, что такой вид условий, как дневной стационар, отсутствует, а также в том, что значительно расширен перечень условий оказания помощи в стационарных условиях с определением соответствующих правил.

Порядок оказания ПМП детям впервые появляется только в 2015 году [4]. В отличие от рассмотренных порядков предоставления ПМП взрослому населению условия ПМП детям следующие:

- в амбулаторных условиях — выездной патронажной службой ПМП детям;
- в стационарных условиях — в отделениях (на койках) ПМП детям и хосписах (для детей).

Таким образом, легко видеть, что регламентация условий оказания ПМП детям и взрослому населению отличается, в том числе в плане уровня детализации. Это связано с тем, что паллиативная помощь в России развивалась и до принятия указанных нормативных актов как в рамках действующей сети государственных учреждений, так и в форме некоммерческих организаций, в том числе медицинских организаций и благотворительных фондов. Соответственно, накоплен определенный практический опыт оказания паллиативной помощи, который в той или иной степени лег в основу действующего законодательства, а также позволяет определять направления его развития, что и демонстрируется изменениями, которые претерпел порядок оказания ПМП взрослому населению по итогам 3 лет с 2012 по 2015 год.

В настоящее время актуальным является вопрос о дальнейшей конкретизации порядка оказания ПМП детям, особенно в части амбулаторных условий оказания помощи, которые предлагается рассмотреть подробнее.

Создание выездных патронажных служб ПМП детям помогло существенно повысить качество жизни детей и семей в тех случаях, когда необходимые ребенку медицинские процедуры, ранее оказывавшиеся только в условиях стационара, теперь можно получить на дому. В первую очередь это касается пациентов, находящихся на аппарате ИВЛ в домашних условиях.

Однако существенным отличием детской паллиативной помощи является то, что медицинские услуги могут быть востребованы в течение длительного периода времени [2, с. 8]. Как указывают профильные специалисты, при многих детских неизлечимых и ограничивающих срок жизни заболеваниях, продолжительность болезни может значительно варьировать от нескольких дней до нескольких лет. Ребенок может дожить до раннего взрослого возраста, что потребует оказания ему паллиативной помощи в течение многих лет. Детям с заболеваниями, приводящими к преждевременной смерти, необходимы услуги многопрофильных и мультидисциплинарных служб в течение длительного периода времени [1, с. 2].

Оказание ПМП в течение многих лет в условиях круглосуточного стационара является не только экономически нецелесообразным, но и невозможным для детей и их семей по психологическим и социальным причинам. Создание выездных служб, как уже было отмечено, существенно облегчит доступ к услугам маломобильных категорий пациентов. Однако для той группы пациентов, которые способны самостоятельно передвигаться и нуждаются в медицинских, в том числе психологических, услугах, на протяжении длительного периода времени востребованы не только услуги стационара и выездной службы (которые регламентированы), но и доступ к услугам медицинских организаций в амбулаторных условиях.

Видимо, для решения этой проблемы в Порядке оказания ПМП детям (далее — Порядок) указывается, что выездная патронажная служба является структурным подразделением медицинской организации, оказывающей паллиативную медицинскую помощь детям, и предусмотрено, что для обеспечения своей деятельности выездная патронажная служба использует возможности всех лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений этого стационара. Однако каковы практические механизмы такого использования?

Рекомендуемые штатные нормативы выездной патронажной службы включают врача-педиатра, врача-невролога, фельдшера, старшую медицинскую сестру и медицинскую сестру. Для остальных ставок предусмотрено совместительство: по 0,25 врача — детского онколога и врача анестезиолога-реаниматолога, а также по 0,5 ставки медицинского психолога и медицинской сестры по массажу. Как видно из описанных штатных нормативов выездной службы, остается открытым вопрос доступа детей, находящихся на амбулаторном лечении, к услугам указанных лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений организации, при которой создана выездная служба.

Широта примененного понятия «амбулаторные условия» допускает его различное содержательное наполнение. В случае с паллиативной медицинской помощью взрослым — в амбулаторных условиях она оказывается кабинетами и выездной патронажной службой [3, п. 7]. А когда мы переходим к ПМП детям, понятие сужается. Указано, что в амбулаторных условиях ПМП детям оказывается только выездной патронажной службой [4, п. 8].

На практике это означает, казалось бы, что дети, нуждающиеся в паллиативной помощи, обслуживаются или на дому выездной службой, или в условиях круглосуточного стационара. Но при подобной трактовке ограничиваются права детей на получение ПМП амбулаторно в медицинской организации. Более того, порядок содержит формулировку, согласно которой ПМП детям оказывается врачами-педиатрами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами) (п. 5 Порядка). Однако приложения к Порядку определяют только правила организации деятельности выездной патронажной службы и правила организации помощи в стационарных условиях. Отсутствуют правила организации ПМП амбулаторно на базе медицинской организации.

Очевидно, что, несмотря на описанные проблемы нормативного регулирования, система оказания ПМП детям все же предполагает получение соответствующих услуг в поликлинике по месту жительства. Регламентировано лишь то, что оказание ПМП требует от врачей соответствующей специализации практики и опыта работы с пациентами, страдающими неизлечимыми и ограничивающими срок жизни заболеваниями, а также действующее законодательство требует оказания ПМП медицинскими работниками, прошедшими обучение по оказанию такой помощи. В отсутствие более детального регулирования со стороны уполномоченного федерального органа исполнительной власти в сфере здравоохранения оказание ПМП в амбулаторных условиях будет иметь ярко выраженную региональную специфику, что может негативно сказаться на равном доступе к услугам одинакового качества на территории всей страны, а также противоречит положениям ст. 37 Федерального закона, согласно которой медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями и утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Решение описанной проблемы возможно путем расширения перечня условий оказания амбулаторной паллиативной медицинской помощи детям

и дополнения его кабинетами ПМП при медицинских организациях

Следует отметить, что Порядок предоставления паллиативной медицинской помощи взрослому населению предусматривает кабинеты паллиативной медицинской помощи. Однако при проектировании организационных механизмов работы кабинетов паллиативной медицинской помощи детям следует предоставить им более широкие функции, чем кабинетам для взрослых.

Кабинет паллиативной медицинской помощи может осуществлять следующие функции:

- проведение диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, требующих специальной подготовки пациента, краткосрочного медицинского наблюдения без круглосуточного нахождения в стационаре;
- контроль болевого синдрома, другой отягощающей симптоматики;
- обеспечение консультаций специалистов по профилю заболевания;
- обучение родственников пациента навыкам ухода за тяжелобольным ребенком;
- психологическая помощь детям и членам их семей;
- взаимосвязь и преемственность в оказании паллиативной медицинской помощи детям в стационарных и амбулаторных условиях в подразделениях паллиативной медицинской помощи и в медицинских организациях общей лечебной сети;
- консультативная помощь медицинским организациям и специалистам по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи детям.

Создание кабинетов паллиативной медицинской помощи детям и регулирование на федеральном уровне правил организации их деятельности, штатных нормативов и стандартов оснащения позволит добиться следующих преимуществ.

Во-первых, на региональные органы управления здравоохранением будут иметь альтернативные варианты организации амбулаторной паллиативной медицинской помощи детям. Создание кабинетов экономически целесообразно в городах, где расстояния ограничены, а обслуживание на базе кабинетов позволит существенно увеличить число детей, получающих услуги, например, массажистов и психологов, которые не будут тратить рабочее время на дорогу в тех случаях, когда родители могут самостоятельно привезти ребенка.

Во-вторых, создание кабинетов обеспечит практическую процедуру доступа нуждающихся детей к услугам всех лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений стационара, без госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симаходский А.С., протоиерей А.Ткаченко, Гимова И.А., Эрман Л.В. Некоторые итоги деятельности учреждения хосписного типа для детей // Детская больница. – 2014. – № 1. [Simakhodskiy AS, Tkachenko A, Gimova IA, Erman LV, Nekotorye itogi deyatel'nosti uchrezhdeniya khospisnogo tipa dlya detey. *Detskaya bol'nitsa*. 2014;1. (In Russ).]
2. Зелинская Д. И., Полевиченко Е. В., Паллиативная помощь детям в Российской Федерации. Хронические прогрессирующие заболевания у детей, требующие принятия медико-социальных решений. Сборник научно-практических работ / Под ред. А.С. Симаходского, прот. А. Ткаченко, Л. В. Эрмана. – СПб., 2014 [Zelinskaya DI, Polevichenko EV. Palliativnaya pomoshch' detyam v Rossiyskoy Federatsii. Khronicheskie progressiruyushchie zabolevaniya u detey, trebuyushchie prinyatiya mediko-sotsial'nykh resheniy. Sbornik nauchno-prakticheskikh rabot. Ed by A. S. Simakhodskogo, A. Tkachenko, L. V. Ermana. Saint Petersburg; 2014. (In Russ).]
3. Приказ Минздрава России от 14.04.2015 № 187н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению» [Low of The Ministry of health of the Russian Federation No 187n of 14 April 2015. Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya palliativnoy meditsinskoй pomoshchi vzrosloму naseleniyu. (In Russ).]
4. Приказ Минздрава России от 14.04.2015 № 193н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи детям» [Low of The Ministry of health of the Russian Federation No 193n of 14 April 2015. Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya palliativnoy meditsinskoй pomoshchi detyam. (In Russ).]
5. Приказ Минздрава России от 21.12.2012 № 1343н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению». [Low of The Ministry of health of the Russian Federation No 1343n of 21 December 2012. Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya palliativnoy meditsinskoй pomoshchi vzrosloму naseleniyu. (In Russ).]
6. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Low of Russian Federation No 323-FZ of 21 November 2011. Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Александр Евгеньевич Ткаченко — генеральный директор. Медицинское учреждение «Детский хоспис». E-mail: 9620602@gmail.com.

Ирина Владимировна Кушнарева — генеральный директор. Санкт-Петербургское государственное автономное учреждение здравоохранения «Хоспис (детский)». E-mail: kushnareva@kidshospice.ru.

◆ Information about the authors

Alexander E. Tkachenko — General Director. Medical Institution "Children's Hospice". E-mail: 9620602@gmail.com.

Irina V. Kushnareva — General Director. St Petersburg State Autonomous Healthcare Institution "Children's Hospice". E-mail: kushnareva@kidshospice.ru.



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА С ТАУРИНОМ В ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У АМБУЛАТОРНЫХ ДЕТЕЙ

© Т.М. Чернова¹, Е.В. Баракина², Р.З. Заркуа³

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детское поликлиническое отделение № 34»;

³Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детское поликлиническое отделение № 41»

Поступила в редакцию: 08.02.2016

Принята к печати: 16.06.2016

Резюме. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к наиболее частым причинам внутриутробной инфекции и может являться причиной врожденных аномалий и тяжелых проявлений заболевания с летальным исходом. В большинстве случаев инфекция протекает латентно, однако существует высокий риск развития поздних проявлений. Для профилактики вертикальной передачи ЦМВИ необходимы ранняя пренатальная диагностика инфекции у беременной женщины с определением степени ее активности и проведение противовирусной терапии. При внутривенном введении антицитомегаловирусного иммуноглобулина наблюдается быстрая клиническая эффективность. Однако титр циркулирующих антител в организме ребенка быстро снижается, определяет длительность защитного эффекта препарата до 4–5 недель. Так как суппозиторная форма интерферона-α с таурином успешно используется в акушерской практике, нами изучена его эффективность при лечении 11 амбулаторных детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет с врожденной ЦМВИ, из них 3 ребенка получили специфический иммуноглобулин сразу после рождения. Препарат назначали ректально по пролонгированной схеме в течение 3 месяцев: 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 10 дней, затем по 1 свече 2 раза в сутки через день (3 раза в неделю). На фоне терапии у всех детей отмечался быстрый регресс симптоматики ЦМВИ: нормализация размеров лимфоузлов, печени и селезенки, показателей гемограммы, сывороточной АЛТ, общего анализа мочи, а также исчезновение в крови ДНК ЦМВ и IgM к ЦМВИ по окончании курса лечения. В течение 12 месяцев диспансерного наблюдения эпизодов реактивации ЦМВИ ни у одного наблюдаемого ребенка не отмечалось.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция; лечение; интерферон; дети.

EXPERIENCE USING RECOMBINANT INTERFERON-ALPHA WITH TAURINE THERAPY OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN

© T.M. Chernova¹, E.V. Barakina², R.Z. Zarkua³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Children's outpatient department No 34;

³Children's outpatient department No 41

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):158-163

Received: 08.02.2016

Accepted: 16.06.2016

Abstract. Cytomegalovirus (CMV) belongs to the most frequent causes of intrauterine infection and can cause birth defects and severe manifestations of the disease fatal. In most cases the infection is latent, but there is a high risk of developing late manifestations. For the prevention of vertical transmission of CMV infection are needed early prenatal diagnosis of infection in a pregnant woman with the definition of the extent of its activity and conduct of antiviral therapy. When intravenous anti-CMV immunoglobulin observed rapid clinical efficacy. However, the titer of circulating antibodies in the child's

body is rapidly reduced, determines the duration of the protective effect of the drug to 4–5 weeks. Since the suppository form of interferon- α with taurine has been used successfully in obstetric practice, we have examined its effectiveness in the treatment of 11 outpatient children aged 1 month to 3 years with congenital CMV infection, 3 of them received specific immunoglobulin baby immediately after birth. The drug was administered rectally by prolonged scheme for 3 months 2 times a day every 12 hours within 10 days, followed by 1 suppository 2 times a day every other day (3 times a week). The therapy in all children experienced rapid resolution of symptoms CMV: normalization of the size of lymph nodes, liver and spleen, blood count, serum ALT, urinalysis, as well as the disappearance of CMV DNA in blood and IgM antibodies to CMV infection after treatment. During 12 months of follow-up episodes of reactivation of CMV infection in any of the observed child is not mentioned.

Keywords: cytomegalovirus infection; treatment; interferon; children.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к наиболее частым причинам внутриутробной инфекции и может являться причиной спонтанных аборт, развития врожденных аномалий и тяжелых проявлений заболевания с летальным исходом [1, 13]. Клинические маркеры врожденной ЦМВИ очень разнообразны: задержка внутриутробного развития, недоношенность, микроцефалия, гидроцефалия, неврологические нарушения, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, гепатоспленомегалия, затяжная прямая гипербилирубинемия в периоде новорожденности, геморрагическая экзантема, тромбоцитопения, анемия, рецидивирующие заболевания с поражением респираторного, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [4]. Несмотря на то что у большинства внутриутробно инфицированных детей цитомегаловирусная инфекция протекает латентно, существует высокий риск развития так называемых «поздних» проявлений врожденной ЦМВИ в виде нейросенсорной тугоухости, атрофии зрительного нерва, гепатита, задержки психического и моторного развития [11].

При реактивации латентной инфекции у женщин во время беременности частота вертикальной передачи цитомегаловируса (ЦМВ) не превышает 2%, поскольку специфические IgG-антитела, сформировавшиеся у матери до наступления беременности, обеспечивают защиту плода от инфекции и развития тяжелых форм заболевания.

Первичная цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин, как правило, не диагностируется, так как преимущественно протекает в стертой форме в виде острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Однако именно первичная ЦМВИ в период беременности представляет значительную опасность. В большинстве случаев ЦМВ вызывает поражение плаценты (отек, утолщение, плацентит), вследствие чего вирус легко проникает через плаценту [15]. При этом риск инфицирования плода достигает 30–50%.

Важнейшее значение для профилактики внутриутробной передачи ЦМВИ имеют ранняя пренаталь-

ная диагностика первичной инфекции у беременной женщины, определение степени ее активности и проведение противовирусной терапии.

Обследование должно проводиться при малейшем подозрении на цитомегаловирусную инфекцию у женщины, особенно при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе и неблагоприятном исходе предыдущих беременностей (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, замершая беременность, рождение детей с врожденными пороками развития, фетопатиями), при осложнениях настоящей беременности (угроза прерывания, многоводие, преждевременное излитие вод, отслойка плаценты, приращение плаценты, интранатальная гипоксия плода), клинической манифестации ЦМВИ во время текущей беременности и изменениях со стороны плаценты при ультразвуковом исследовании [9]. Основным фактором верификации первичной инфекции является одновременное выявление в крови ДНК вируса цитомегалии и специфических ЦМВ-антител класса IgM. Выявление генетического материала ЦМВ только в моче, слюне или цервикагоинальных выделениях не позволяет дифференцировать первичную и рецидивирующую формы ЦМВИ. Не является достоверной и серологическая диагностика, так как антитела класса IgM к ЦМВ могут сохраняться в крови до 12 недель и более после перенесенной первичной инфекции [6].

Несмотря на высокую эффективность, специфическую противовирусную химиотерапию (ганцикловир, фоскарнет и др.), направленную на подавление репликации ЦМВ, применять во время беременности не рекомендуется в связи с непредсказуемым риском для плода, а специфические иммуноглобулины недоступны большинству пациентов из-за высокой стоимости препаратов. Однако еще в 1990-х годах XX века было установлено, что иммунные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерфероны (ИФН), также способны подавлять репликацию ЦМВ [16]. С появлением препаратов рекомбинантного человеческого интерферона- α (ИФН- α), обладающего не только противовирусной, но и иммуномодулирующей

и противовоспалительной активностью, их широко стали использовать в терапии инфекционных заболеваний, в том числе у беременных женщин.

Генферон лайт — суппозиторная форма рекомбинантного человеческого интерферона- α , разработанная специально для применения в педиатрии и акушерстве. Входящий в состав лекарственного средства таурин играет существенную роль в иммунном ответе при инфекционном процессе — обладает собственным иммуностропным действием, противовоспалительной, антиоксидантной активностью, повышает устойчивость клеток к неблагоприятным условиям очага воспаления, предотвращает их гибель [17]. Кроме того, таурин способен потенцировать специфическое действие интерферона, что в целом обеспечивает повышение эффективности комбинированного лекарственного препарата.

Результаты многоцентрового сравнительного исследования по изучению эффективности и безопасности интерферона- α с таурином в комплексной терапии беременных высокого инфекционного риска во II и III триместрах беременности (в первом триместре применение иммуномодулирующих средств нежелательно из-за угрозы спонтанного аборта) убедительно доказывают, что включение в стандартную терапию суппозиторий генферон лайт 250 000 МЕ ИФН- α ректально 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 10 дней позволяет в 3 раза сократить частоту выявления ДНК ЦМВ в крови, отделяемом цервикального канала и околоплодных водах у женщин с активной инфекцией, в 4 раза уменьшить частоту воспалительных изменений в плаценте, а следовательно, снизить возможность преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и хронической внутриутробной гипоксии плода [8].

Специфическая терапия у детей с врожденной ЦМВИ должна проводиться только после верификации диагноза, подтвержденного данными клинического и лабораторного исследований в периоде активной репликации вируса. Противовирусные препараты (ганцикловир, валганцикловир и др.) из-за нежелательных явлений, особенно в раннем возрасте, используются крайне редко, только при тяжелых активных генерализованных формах врожденной инфекции, с угрозой потери слуха [12, 14].

Наиболее эффективным методом лечения ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста является внутривенное введение специфического иммуноглобулина (цитотект, неоцитотект), содержащего в высоком титре вируснейтрализующие антитела класса IgG к ЦМВ, а также высокие титры специфических антител к другим герпесвирусам (HSV, EBV) [10]. В результате терапии наблюдает-

ся быстрое улучшение общего состояния больных и исчезновение антивирусных IgM из крови уже через 7–8 дней от начала лечения [5].

При сочетанном введении гипериммунного антицитомегаловирусного иммуноглобулина с иммунокорригирующей терапией рекомбинантным интерфероном- α 150 000 МЕ с витаминами Е и С ректально по пролонгированной схеме в течение 11,5 недели к окончанию курса лечения ДНК ЦМВ в крови определяется у 37,5 % больных и полностью исчезает через 4 недели после окончания терапии. В то же время у детей, получавших один препарат (иммуноглобулин или препарат рекомбинантного интерферона- α 150 000 МЕ), ДНК ЦМВ в крови перестает определяться только через 9 месяцев от начала лечения [3,7].

Так как интерферон- α с таурином успешно используется в акушерской практике, нами изучена его эффективность при лечении детей с врожденной ЦМВИ. Под наблюдением находились 11 амбулаторных детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет с реактивацией латентной цитомегаловирусной инфекции. Из них 3 ребенка, находившихся на диспансерном наблюдении с врожденной ЦМВИ, получили специфический иммуноглобулин (неоцитотек) сразу после рождения, у 8 детей инфекция выявлена впервые при консультативном осмотре инфекционистом. Диагноз устанавливали на основании характерных клинических проявлений и лабораторных маркеров: выявление ДНК ЦМВ в крови, моче и слизи из ротоглотки методом ПЦР и наличие специфических антител класса IgM и высокоавидных IgG (индекс авидности (ИА) более 60 %).

Критериями отбора для лабораторного обследования у наблюдаемых детей являлось наличие двух и более характерных клинических маркеров ЦМВИ: недоношенность, задержка внутриутробного развития, затяжная гипербилирубинемия в периоде новорожденности, гипохромная анемия, тромбоцитопения, перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС), гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, частые ОРВИ (трахеобронхит), бронхолит с синдромом бронхообструкции, рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей и острый гастроэнтерит неустановленной этиологии.

В качестве противовирусной терапии всем пациентам в составе комплексной терапии назначали суппозитории генферон лайт 125 000 МЕ ИФН- α ректально по пролонгированной схеме в течение 3 месяцев: 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 10 дней, затем по 1 свече 2 раза в сутки через день (3 раза в неделю). Осмотр проводили через 10 дней, 1, 2 и 3 месяца после начала терапии, затем 1 раз в 3 месяца в течение 1 года после ее окончания.

На фоне терапии у всех детей отмечался быстрый регресс клинической симптоматики цитомегаловирусной инфекции: нормализация размеров лимфоузлов, печени и селезенки, показателей гемограммы, сывороточной АЛТ, общего анализа мочи, а также исчезновение маркеров активности ЦМВИ по окончании курса лечения. В дальнейшем за период наблюдения после окончания терапии эпизодов реактивации ЦМВИ ни у одного ребенка не отмечалось.

Ниже приводим два случая клинического наблюдения врожденной цитомегаловирусной инфекции.

Наблюдение 1. Девочка Г. от 1-й беременности, протекавшей с токсикозом, угрозой прерывания в 8, 12 и 18 недель, хронической внутриутробной гипоксией плода, фетоплацентарной недостаточностью. Во время беременности у матери в крови обнаружены ДНК ЦМВ и IgM к ЦМВ, противовирусная терапия не проводилась.

Таким образом, имел место отягощенный акушерский анамнез с высокой вероятностью инфицирования плода ЦМВИ.

Ребенок рожден преждевременно, на 34-й неделе гестации, с массой тела 1850 г, длиной 45 см, оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет неврологической симптоматики и дыхательных расстройств, переведена в отделение реанимации с диагнозом «Внутриамниотическая инфекция плода». При лабораторном обследовании в крови выявлены признаки гипохромной анемии легкой степени (эритроциты — $3,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 95 г/л), вирусного воспаления (лейкоцитоз до $25 \times 10^9/л$ с лимфоцитозом 86%), тромбоцитопения (до $130 \times 10^9/л$) и гепатита легкой степени (АлАТ — 68 ед/л, АсАТ — 148 ед/л, диспротеинемия за счет гипер- γ -глобулинемии); в анализе мочи — без патологии. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружена гепатоспленомегалия, при нейросонографии — точечная субэпидуральная киста. В сыворотке крови определены маркеры активной цитомегаловирусной инфекции — ДНК ЦМВ и вирусспецифические антитела класса IgM и IgG, в моче и слизи из ротоглотки — ДНК ЦМВ.

На основании клинико-анамнестических и лабораторных данных поставлен диагноз: «Цитомегаловирусная инфекция с поражением ЦНС, печени». В составе комплексной терапии получила внутривенно специфический иммуноглобулин нецитотект — 5 введений через день. На фоне противовирусной терапии отмечена положительная динамика: нормализация показателей гемограммы, сывороточных трансаминаз, а также исчезновение в крови ДНК вируса и IgM к ЦМВ через 4 недели от на-

чала терапии. Наличие в моче и слизи из ротоглотки генетического материала ЦМВ при отсутствии клинических проявлений расценено как свидетельство латентной инфекции. Выписана под наблюдение инфекциониста поликлиники.

В возрасте 3–6 месяцев дважды перенесла ОРВИ, острый гнойный отит, острый гастроэнтерит неуточненной этиологии. С 4 месяцев отмечалось увеличение шейных и затылочных лимфоузлов до 1,0–1,5 см, с 5 месяцев — изменения в анализах мочи (небольшая лейкоцитурия, протеинурия) и крови (стойкий лейкоцитоз с лимфоцитозом до 79%, повышенная СОЭ), при осмотре в 6 месяцев обнаружено увеличение печени до 1,5 см. При лабораторном обследовании выявлены характерные признаки реактивации ЦМВИ: ДНК вируса цитомегалии в крови, моче и слизи из ротоглотки, а также нарастание в сыворотке крови титра высокоавидных специфических антител класса IgG в динамике (ИА 67 и 84% соответственно). С учетом клинико-лабораторных данных был назначен генферон лайт 125 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 суппозитории 2 раза в сутки 3 раза в неделю общим курсом до 3 месяцев. В результате терапии уже через 4 недели наблюдалась нормализация размеров лимфатических узлов, через 8 недель — размеров печени, по завершении курса лечения получены отрицательные результаты ПЦР-обследования на ЦМВ в моче и крови. В дальнейшем при контрольных обследованиях через 3, 6, 9 и 12 месяцев наличие маркеров активности цитомегаловирусной инфекции не выявлялось.

Наблюдение 2. Мальчик Б., 1 год 11 месяцев, обратились за консультативной помощью по поводу впервые выявленной ЦМВИ. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с токсикозом I половины, грипп в 8 недель, ветряная оспа в 18 недель, ОРВИ в 36 недель. Роды вторые, плановое родоразрешение путем кесарева сечения на 39-й неделе, вес при рождении 3350 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. К груди приложен на 2-е сутки, период адаптации без особенностей.

В дальнейшем рос и развивался по возрасту. Начиная с 2-месячного возраста перенес 8 эпизодов ОРВИ: 6 раз трахеобронхит (трижды с синдромом бронхообструкции), 2 раза тонзиллофарингит с лимфаденопатией. В 1 год 10 месяцев госпитализирован в ДГКБ № 5 с диагнозом «Острый бронхолит, ДН I степени». Получал антибактериальную терапию, ингаляции с бронхолитиком и будесонидом, симптоматическую терапию. При ультразвуковом исследовании печени выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. При лабораторном обследовании в крови обнаружены ме-

тодом ПЦР ДНК ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), методом ИФА — IgM и высокоавидные IgG (ИА 89%) к ЦМВ и IgM к ВЭБ. Выписан с улучшением для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

В соответствии с клинико-анамнестическими и лабораторными данными был назначен генферон лайт 125 000 МЕ ректально по пролонгированной схеме курсом 3 месяца. После завершения лечения получены отрицательные результаты ПЦР-обследования крови на ЦМВ и ВЭБ. В дальнейшем при контрольных обследованиях через 3 и 6 месяцев наличие маркеров активности цитомегаловирусной и Эпштейна–Барр вирусной инфекций не выявлялось, рецидивов инфекций со стороны нижнего отдела дыхательных путей не отмечалось, ребенок продолжает наблюдаться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при внутривенном введении высокотитражного антицитомегаловирусного иммуноглобулина формируется пассивный иммунитет, что позволяет добиться быстрого клинико-лабораторного эффекта при врожденной ЦМВИ у детей. Однако за счет образования комплексов ЦМВ-IgG препарата и естественного катаболизма иммуноглобулинов титр циркулирующих антител в организме ребенка быстро снижается. Так, период полувыведения нецитотекта составляет в среднем 24 дня [2], что определяет длительность защитного эффекта препарата до 4–5 недель. В дальнейшем, без противовирусной терапии, у ребенка с врожденной ЦМВИ в течение первых лет жизни существует высокий риск реактивации латентной инфекции.

Проведенное наблюдение показало высокую клинико-лабораторную эффективность генферона лайт 125 000 МЕ при активации врожденной ЦМВИ. Причем исчезновение лабораторных маркеров репликации цитомегаловирусов в крови (ДНК ЦМВ и IgM к ЦМВ) отмечалось у всех наблюдаемых детей уже через 3 месяца от начала противовирусной терапии, тогда как на фоне лечения препаратом рекомбинантного интерферона-α 150 000 МЕ с витаминами Е и С ДНК ЦМВ в крови могут выявляться в течение 6 месяцев от начала терапии [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемчик Т.А. Случай врожденной цитомегаловирусной инфекции: клиническая картина, трудности диагностики, патоморфологические изменения // Медицинский журнал. – 2012. – Т. 3. – С. 151–152. [Artemchik TA. Cluchay vrozhdennoy tsitomegalovirusnoy infektsii: klinicheskaya kartina, trudnosti diagnostiki, patomorfologicheskie izmeneniya. *Meditsinskiy zhurnal*. 2012;3:151-152. (In Russ).]
2. Инструкция к препарату нецитотект. Доступен по: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_35536.htm (дата обращения 23.11.2015). [Instruktsiya k preparatu Neotsitotekt. (In Russ).]. Доступен по: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_35536.htm (дата обращения 23.11.2015).
3. Керимова Ж.Н. Клиническая структура манифестных форм цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста и эффективность противовирусной терапии: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Саратов, 2009. [Kerimova ZhN. Klinicheskaya struktura manifestnykh form tsitomegalovirusnoy infektsii u detey rannego vozrasta i effektivnost' protivovirusnoy terapii. [dissertation]. Saratov; 2009. (In Russ).]
4. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией. 2015 [Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoy pomoshchi detyam bol'nykh tsitomegalovirusnoy infektsiei. 2015. (In Russ).]. Доступен по: <http://niidi.ru/dotAsset/e16b678a-c3fc-4af2-ba33-0ea0a14e5d24.pdf> (дата обращения 23.11.2015).
5. Кудашов Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: диагностика и лечение // Лечащий врач. Педиатрия. – 2006. – Т. 3. [Kudashov NI. Tsitomegalovirusnaya infektsiya u novorozhdennykh: diagnostika i lechenie. *Lechashchiy vrach. Pediatriya*. 2006;3. (In Russ).]. Доступен по: <http://new.lvrach.ru/2006/03/4533630/> (дата обращения 20.11.2015).
6. Кузьмин В.Н. Диагностика, лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных // Лечащий врач. – 2002. – Т. 11. [Kuz'min VN. Diagnostika, lechenie i profilaktika tsitomegalovirusnoy infektsii u beremennykh. *Lechashchiy vrach*. 2002;11. (In Russ).]. Доступен по: <http://www.lvrach.ru/2002/11/4529792/> (дата обращения 20.11.2015).
7. Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей // Практическая медицина. – 2014. – Т. 7. – С. 11–16. [Mangusheva YaR, Khaertynova IM, Mal'tseva LI. Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;7:11-16. (In Russ).]
8. Маринкин И.О., Трунов А.Н., Карпович Л.А. Эффективность препарата Генферон® лайт в комплексной терапии беременных высокого инфекционного риска // Актуальность применения препаратов интерферона альфа-2β в терапии урогенитального тракта: пособие для врачей. – СПб.: BIOCAD Biopharmaceutical Company, 2014. – С. 45–56.

- [Marinkin IO, Trunov AN, Karpovich LA. Effektivnost' preparata Genferon® layt v kompleksnoy terapii beremennykh vysokogo infektsionnogo riska. In: Aktual'nost' primeneniya preparatov interferona al'fa-2β v terapii urogenital'nogo trakta: posobie dlya vrachev. Saint Petersburg: BIOCAD Biopharmaceutical Company; 2014:45-56. (In Russ).]
9. Цитомегаловирусная инфекция. Перинатальные инфекции (А.Я. Сенчук, З.М. Дубоссарская, ред.). – М.: МИА, 2005:106–127. [Tsitomegalovirusnaya infektsiya. In: Perinatal'nye infektsii. Ed by AYа Senchuk, ZM Dubossarskaya. Moscow: MIA; 2005:106-127. (In Russ).]
 10. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. Цитомегаловирусная инфекция // Практика педиатра. – 2009. – Октябрь. – С. 5–12. [Yatsyk GV, Odinaeva ND, Belyaeva IA. Tsitomegalovirusnaya infektsiya. *Praktika pediatra*. 2009;October:5-12. (In Russ).]
 11. Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection. Centers for disease control and prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/cmv/congenital-infection.html> (accessed 20.11.2015).
 12. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143(1):16-25. doi: 10.1016/S0022-3476(03)00192-6.
 13. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007;17:253-276. doi: 10.1002/rmv.535.
 14. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63:862-867. doi: 10.1093/jac/dkp083.
 15. Saetta A, Agapitos E, Davaris PS. Determination of CMV placentitis (Diagnostic application of the polymerase chain reaction). *Virchows Arch*. 1998;432:159-162. doi: 10.1007/s004280050150.
 16. Torigoe S, Campbell DE, Starr SE. Cytokines released by human peripheral blood mononuclear cells inhibit the production of early and late cytomegalovirus proteins. *Microbiol Immunol*. 1997;41:403-413. doi: 10.1111/j.1348-0421.1997.tb01871.x.
 17. Weiss SJ, Klein R, Slivka A, Wei M. Chlorination of taurine by human neutrophils. Evidence for hypochlorous acid generation. *J Clin Invest*. 1982;70 (3):598-607. doi: 10.1172/JCI110652.

◆ Информация об авторах

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

Елена Владимировна Баракина — канд. мед. наук. Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детское поликлиническое отделение № 34». E-mail: elenabarakina@mail.ru.

Русудан Зурабовна Заркуа — Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детское поликлиническое отделение № 41». E-mail: t-chernova@mail.ru.

◆ Information about the authors

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

Elena V. Barakina — MD, PhD. St Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Children's outpatient department No 34. E-mail: elenabarakina@mail.ru.

Rusudan Z. Zarkua — St Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Children's outpatient department No 41. E-mail: t-chernova@mail.ru.

РЕСПИРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ДАУНА

© М.А. Беляшова, Ш.А. Гитинов, Д.Ю. Овсянников
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Поступила в редакцию: 02.04.2016

Принята к печати: 14.06.2016

Резюме. Синдром Дауна (СД) — самая частая врожденная болезнь человека, наиболее распространенная хромосомная аномалия (трисомия 21-й хромосомы). Помимо фенотипических особенностей, множественных аномалий со стороны сердечно-сосудистой, центральной нервной, иммунной систем, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, весьма распространенными у пациентов с синдромом Дауна являются заболевания респираторных инфекций, обструкции верхних и нижних дыхательных путей, обструктивного апноэ сна, связанные с фенотипическими особенностями детей, предрасполагающими к обструкции. Приведены данные о последствиях такой аномалии дыхательных путей, как трахеальный бронх. Подробно описаны интерстициальные заболевания легких при синдроме Дауна, которые могут развиваться и как первичный патологический процесс, и быть следствием инфекционных и аспирационных поражений. Компьютерная томография позволяет визуализировать нарушения легочной архитектоники, перилобулярные затенения, обеднение легочного рисунка на уровне дольки и субплевральные кисты, диагностика которых имеет большое значение в связи с высоким риском пневмоторакса. Обсуждается этиология структурных изменений в легком, их связь с гипоплазией легкого и врожденными пороками сердца. Подчеркивается, что оценка биопсийного материала морфологами при синдроме Дауна сложна, так как имеются множественные, накладывающиеся друг на друга легочные повреждения. Приведено наблюдение пациента с синдромом Дауна и субплевральными кистами в легких. Таким образом, больные с СД имеют разнообразные респираторные проявления, возможность данных поражений необходимо учитывать при ведении больных.

Ключевые слова: синдром Дауна; респираторные заболевания; рецидивирующие респираторные инфекции; обструктивное апноэ сна; интерстициальные заболевания легких; дети.

RESPIRATORY MANIFESTATIONS OF DOWN SYNDROME

© М.А. Beljashova, Sh.A. Gitinov, D.Yu. Ovsjannikov

Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):164-169

Received: 02.04.2016

Accepted: 14.06.2016

Abstract. Down syndrome — the most common human congenital disease, the most common chromosomal abnormality (trisomy of chromosome 21). In addition to the phenotypic features of multiple anomalies on the part of the cardiovascular, central nervous and immune systems, gastrointestinal, musculoskeletal system, is very common in patients with Down syndrome are diseases of the respiratory tract. The article presents current data from the literature on the causes of recurrent respiratory infections, obstruction of the upper and lower respiratory tract infections, obstructive sleep apnea associated with phenotypic characteristics of children, predisposing to obstruction. The data on the consequences of such abnormalities of the respiratory tract as a tracheal bronchus. Detailed description of interstitial lung disease in Down syndrome that can develop as a primary pathological process or be the result of infectious lesions and aspiration. Computed tomography allows visualization of pulmonary disorders architectonic, perilobularny shading, depletion of lung pattern at the level of segments and subpleural cysts, the diagnosis of which is of great importance due to the high risk of pneumothorax. We discuss the etiology of the structural changes in the lung, their relationship with pulmonary hypoplasia and congenital heart disease. It is emphasized that the assessment of biopsies morphologists in Down syndrome is complex, as there are multiple, overlapping lung damage. Powered by observation of the patient with Down syndrome and subpleural cysts in the lungs. Thus, patients with Down syndrome have a variety of respiratory symptoms, the possibility of these lesions should be considered in the management of patients.

Keywords: Down syndrome; respiratory infections; recurrent respiratory infections; obstructive sleep apnea; interstitial lung disease; children.

Синдром Дауна (СД) — самая частая врожденная болезнь человека, наиболее распространенная хромосомная аномалия (трисомия 21-й хромосомы),

встречающаяся с частотой 1 на 660 новорожденных детей. Дети с СД чрезвычайно восприимчивы к респираторным инфекциям, в то же время явно недо-

статочное внимание уделяется заболеваниям нижних дыхательных путей (ДП) у таких пациентов. Заболевания респираторного тракта — наиболее распространенная причина госпитализаций и летального исхода у детей с СД [5, 23]. В когорте детей с СД первых двух лет жизни заболевания легких были диагностированы у 42 % [21].

Дети с СД часто имеют множественные аномалии, такие как мышечная гипотония, задержка физического и психического развития, черепно-лицевые дефекты, врожденные пороки сердца (ВПС), наиболее частыми из которых являются атриовентрикулярный канал (АВК), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло. Кроме того, для данных пациентов типична патология со стороны желудочно-кишечного тракта (гастроинтестинальная атрезия, болезнь Гиршпрунга, аноректальная мальформация), гематологическая патология (лейкоз), патология опорно-двигательного аппарата (нестабильность атланта-затылочного и атланта-аксиального сочленений, вывихи, пателлофеморальная нестабильность, килевидная или воронкообразная грудная клетка, 11 пар ребер), гипогаммаглобулинемия, гиподисплазия вилочковой железы. К относительно редкой патологии у детей с СД относят врожденный стеноз трахеи, вызванный отсутствием перепончатой стенки хрящей трахеи, трахеопищеводные свищи [12, 17, 18, 22].

АНОМАЛИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

У детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и СД частота аномалий ДП выше по сравнению с пациентами без СД. К фенотипическим особенностям СД, предрасполагающим к развитию обструкции верхних ДП, относятся уплощенная переносица, короткие и узкие ушные каналы, большой язык, маленький рот, ларинго-, трахеомалиция. Эти

факторы, наряду с наличием мышечной гипотонии, в том числе мышц глотки, а также гипертрофия миндалин и лимфоидной ткани повышают вероятность возникновения обструкции проксимальных ДП (табл. 1) [1, 13, 16].

У пациентов с СД отмечается высокая частота формирования трахеального бронха или аномального ветвления сегментарного бронха. Наличие трахеального бронха является предрасполагающим фактором развития длительного ателектаза верхней доли правого легкого, особенно у детей первых двух лет жизни. Аномальное ветвление сегментарного бронха при СД чаще протекает бессимптомно, однако у детей могут возникать затруднение дыхания и рецидивирующие инфекции нижних ДП [1, 15].

ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА

Примерно у 50 % пациентов с СД развивается обструктивное апноэ сна (ОАС) [6]. В серии наблюдений у 97 % детей с храпом и СД было выявлено ОАС. Наличие ОАС не коррелировало с возрастом, ожирением, наличием ВПС [14]. Факторы, предрасполагающие к развитию ОАС у детей с СД, включают гипоплазию средней зоны лица и нижней челюсти, глоссоптоз, увеличение небных миндалин и аденоидов, наличие увеличенных язычных миндалин, маляция дыхательных путей и генерализованная мышечная гипотония [6, 7, 14].

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Кроме инфекционных поражений респираторного тракта у детей с СД отмечаются интерстициальные поражения легких. Поражение легочного интерстиция манифестирует у детей с СД с хронических рентгенологических изменений и таких клинических симптомов, как одышка, кашель, свистящие хрипы и гипоксемия. Также рентгенологические находки случайно выявляются у детей без симптомов [19]. Диффузные

Таблица 1

Причины заболеваний респираторного тракта

Причины обструкции верхних дыхательных путей	• Дисморфичные черты лица. • Большой язык. • Малый гипофаринкс. • Гипотония мышц глотки. • Увеличение небных миндалин и аденоидов. • Ларингомалиция. • Трахеомалиция
Причины рецидивирующих заболеваний нижних дыхательных путей	• Гастроэзофагеальный рефлюкс. • Иммунологическая дисфункция. • Трахеальный бронх. • Маляция дыхательных путей. • Врожденные пороки сердца. • Легочная гипоплазия

легочные поражения при СД могут развиваться и как самостоятельный первичный патологический процесс (легочная гипоплазия, легочная лимфангиоэктазия, лимфоидный интерстициальный пневмонит), и быть следствием других интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Оценка первичности патологического процесса должна быть сфокусирована на исключении тех заболеваний, которые ведут к вторичному поражению легких, например, бронхолегочная дисплазия, инфекции, постинфекционные осложнения, легочный гемосидероз, заболевания сердца и сосудов легких, и в частности хроническая аспирация [16].

Легочная гипоплазия была впервые описана T.P. Cooney и W.M. Thurlbeck (1982) у шести из семи детей с СД и ВПС. У этих детей было выявлено меньшее число терминальных бронхиол, их ацинусы состояли из меньшего числа альвеол, альвеолярные протоки были широкими и растянутыми, площадь поверхности альвеол также была уменьшена, что позволяет предположить недостаточную альвеоляризацию терминальных отделов легких [3]. В другой серии наблюдений были описаны результаты биопсии и аутопсии легких 28 детей с СД и ВПС, у которых в послеоперационном периоде возникла дыхательная недостаточность (ДН). Авторы пришли к выводу, что наличие легочной гипоплазии было ассоциировано с большей предрасположенностью к повреждению легочной ткани при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [22]. Высказывается предположение о постнатальном происхождении данного нарушения легочного роста. Число альвеол у пациентов с СД составило от 58 до 83% от должнствующего независимо от наличия ВПС. Установлено, что недоразвитие легких у детей с СД проявляется в течение раннего постнатального периода роста альвеол и сохраняется на протяжении всей дальнейшей жизни [9].

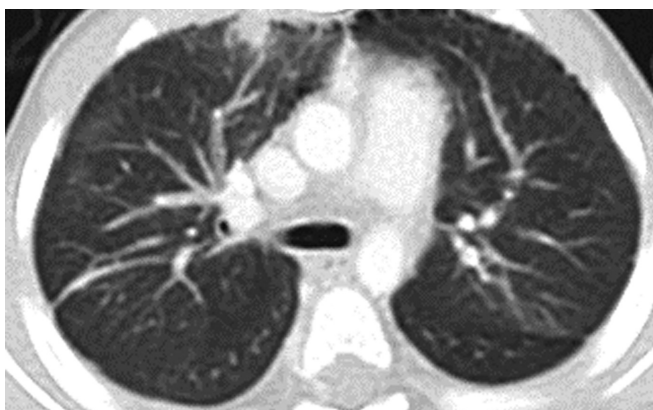


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента с синдромом Дауна в возрасте 3 лет. Визуализируются множественные периферические субплевральные кисты [20]

Выполнение компьютерной томографии (КТ) позволяет визуализировать нарушения легочной архитектоники, перилобулярные затенения и обеднение легочного рисунка на уровне дольки. Оценка биопсийного материала морфологами при СД является одной из самых сложных, так как имеются множественные, накладывающиеся друг на друга легочные повреждения. Например, СД, общий АВК и аспирация желудочного содержимого могут встречаться у одного больного и приводить к разнообразным повреждениям легочной ткани, связанным как непосредственно с хромосомной аномалией, гемодинамическими расстройствами, так и с повреждениями вследствие хронической аспирации и инфекции [9, 20].

Для интерстициального поражения легких у детей с СД типичными являются субплевральные кисты (СК). Описание СК, обнаруженных впервые при аутопсии у двух детей с СД и ВПС, было опубликовано V.V. Joshi et al. в 1986 г. [11]. Субплевральные кисты крайне трудно распознаваемы методами одномерной рентгенологии, но хорошо идентифицируются на КТ грудной клетки (рис. 1) и при гистологическом исследовании [2].

Этиопатогенез СК остается неясным. Несколько факторов рассматриваются в качестве причины данной патологии. Возможно, у пациентов с СД и СК могут иметь место эпизоды легочной гипоперфузии, в результате чего в районах ишемического повреждения легочной ткани могут возникать кистозные изменения [11]. С другой стороны, обсуждается вероятность ассоциации кистозных изменений в легких и ВПС с лево-правым шунтом. Диффузная гиперинфляция или очаговая эмфизема, определяемые на рентгенограммах легких, были описаны A. J. Hordof et al. (1977) у детей раннего возраста без СД с застойной сердечной недостаточностью вследствие ДМЖП с лево-правым сбросом. Данные изменения возникают вследствие сжатия бронхов увеличенными легочными артериями и мелких ДП интерстициальной жидкостью. Эти изменения встречаются в тех участках легких, в которых отмечается перерастяжение, очаговая или диффузная гиперинфляция, и регрессируют после оперативного лечения ВПС. Они существенно отличаются от изолированных субплевральных кист, обнаруживающихся у детей с СД [10].

Другим этиопатогенетическим фактором в развитии СК, возможно, является легочная гипоплазия. Полагают, что уменьшение общего числа альвеол и общей площади альвеолярной поверхности может привести к компенсаторной кистозной дилатации альвеол. Отсутствие респираторных заболеваний в неонатальном периоде предполагает, что легочные кисты, вероятнее всего, у детей с СД не явля-

ются врожденными. Кистозные изменения можно рассматривать как приобретенное поражение, накладывающееся на врожденную аномалию легких (легочная гипоплазия) [3, 4].

Легочные кисты при СД в типичных случаях многочисленны, малого размера (обычно 1–4 мм в диаметре), сообщаются с проксимальным воздушным пространством и гистологически отличаются от других кистозных поражений легких. При микроскопическом исследовании ткани легких в наблюдении V.V. Joshi et al. (1986) были обнаружены кистозная дилатация альвеол и кубическая метаплазия альвеолярного эпителия (рис. 2) [11].

В исследовании O.R. Gonzalez и др. (1991) были исследованы микроскопические срезы 9 плодов и 80 младенцев и детей с СД. Среди обследованных детей СК были обнаружены у 18 (22,5%), при этом у плодов СК не были выявлены. Следовательно, СК при СД чаще всего возникают в раннем постнатальном периоде. Этот факт подтверждается, во-первых, отсутствием этих кист у мертворожденных младенцев и плодов с СД, во-вторых, их расположением в субплевральных отделах, где формирование ДП и альвеол продолжается в течение раннего постнатального периода [9].

Самым младшим пациентом с кистозными изменениями в серии наблюдений O.R. Gonzalez и др. (1991) был ребенок 31,5 недели жизни. Теми же авторами были найдены только два случая СК в базе данных около 8000 пациентов без СД. У одного из этих пациентов был ВПС, основной диагноз другого пациента не был выяснен. У 17 пациентов с СД и СК был ВПС, и только у одного — не было. Этот факт авторы связывают с высоким числом пациентов с ВПС в данной выборке. Однако, когда был обследован 61 пациент с АВК без СД, ни у одного из них не были выявлены СК. Таким образом, разница в частоте выявления СК у пациентов с СД и АВК в сравнении с пациентами с АВК без СД была весьма значительной [9].

Синдром Дауна может негативно влиять на течение ВПС. У детей с СД и АВК выше риск пред- и послеоперационного летального исхода в сравнении с пациентами без СД. Легочная гипертензия как осложнение ВПС возникает чаще у детей с СД, чем без данного синдрома. Вместе с тем пациенты, у которых есть СК, также предрасположены к повреждению альвеол вследствие ИВЛ и более тяжелому течению послеоперационного периода.

Кроме того, в серии наблюдений O.R. Gonzales et al. (1991) у 8 из 18 пациентов с СД, СК и ВПС были выявлены признаки легочной гипертензии (ЛГ). Было предложено несколько возможных этиологических факторов возникновения ЛГ при СД, такие как легочная гипоплазия, хроническая обструкция

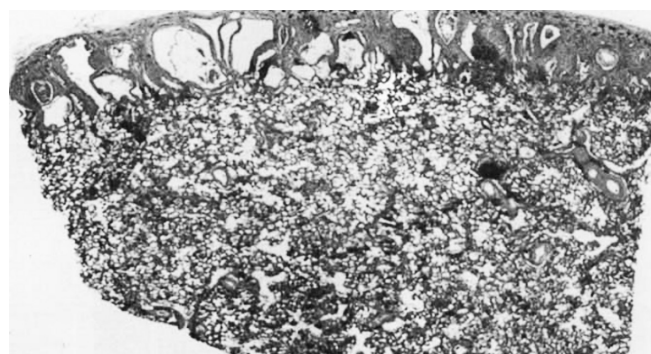


Рис. 2. Морфология легких при синдроме Дауна. Определяются субплевральные кисты, в некоторых участках умеренная дилатация альвеол более глубоких слоев

верхних ДП и ОАС, рецидивирующие респираторные инфекции вследствие иммунной дисфункции, аномалии легочных сосудов, гастроэзофагеальный рефлюкс. Авторы предположили, что наличие широко распространенных альвеолярных аномалий является причиной гипоксемии, повышенного легочного сосудистого сопротивления. Эти факторы в свою очередь могут ускорить эффекты высокой скорости тока крови и привести к ранней ЛГ.

При морфологическом исследовании легочной ткани 17 пациентов с СД, СК и ВПС в возрасте от 2,5 недели жизни до 12 лет были выявлены интерстициальный пневмонит, хронический пневмонит, гемосидероз, множественные абсцессы легких, легочное кровотечение, застойные изменения [9].

В серии наблюдений K. Gyes-Ray et al. (1994) рентгенография органов грудной клетки была проведена 45 детям с СД. Только у одного ребенка из этой серии были обнаружены изменения, похожие на субплеврально расположенные кисты, однако отсутствовало КТ-подтверждение [8]. Весьма сложно выявить небольшие СК посредством обзорных рентгенограмм органов грудной клетки, и вполне возможно, что при таком обследовании распространенность этих кист у детей с СД недооценивается.

По данным D.M. Biko et al. (2008) распространенность СК, диагностированных посредством КТ, составляет 36%. Учитывая ограничения данного исследования, у некоторых детей с СД, которым проводилось КТ, СК могли быть не выявлены, следовательно, показатель распространенности СК может быть выше. Самому младшему пациенту с СК из данной серии наблюдений было 3,5 недели. На КТ были обнаружены переднемедиальные, диффузные периферические СК, а также СК, расположенные вдоль междолевых щелей и бронхосудистых пучков [2].

Физиологические последствия СК у детей без ВПС в настоящее время неясны. Лечение при этом, как правило, консервативное. В силу кистозных из-



Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки больного Х.

менений площадь поверхности газообмена может быть снижена. Кроме того, СК также могут влиять на некоторые аспекты легочной механики, такие как физиологическое мертвое пространство, эластическая тяга, вентиляционно-перфузионное несоответствие, работа дыхания.

Вполне вероятно, что очень часто данные кисты протекают бессимптомно. Было доложено о случайной находке СК на КТ у пациента 13 лет с СД без респираторных симптомов и без ВПС [8]. Возможно, клиническая вариабельность СК зависит от степени кистозных изменений и сочетания с ВПС.

В любом случае диагностика СК важна по причине высокого риска пневмоторакса и других паренхиматозных легочных поражений после оперативных вмешательств или при ИВЛ. Очень важно установить расположение СК и связь СК с СД, в таком случае они не будут вводить в заблуждение при развитии тяжелых состояний.

Представляем наблюдение пациента с СД и СК. Мальчик Х. поступил в отделение Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы в возрасте 2 мес. с направляющим диагнозом «Аспирационная пневмония». Из анамнеза известно, что ребенок от матери 33 лет, от 3-й беременности, протекавшей без осложнений, 3 срочных родов. При рождении по фенотипическим признакам был заподозрен СД, подтвержденный с помощью кариотипирования. Ребенок неоднократно находился на стационарном лечении, перенес аспирационную пневмонию. 08.06.2014 у ребенка после кормления отмечалась обильная рвота, появились затруднение дыхания, разлитой цианоз. Родителями проводились реанимационные мероприятия, по скорой медицинской помощи был госпитализирован в стационар.

При осмотре в отделении состояние ребенка тяжелое за счет ДН I–II степени. Кожные покровы бледные, сухие, периоральный цианоз. Дыхание через

нос затруднено, скудное слизистое отделяемое. Кашель частый, непродуктивный. ЧД — 46 в минуту, SatO_2 — 89 %. В легких дыхание жесткое, несколько ослаблено в верхних отделах справа. Выслушивались непостоянные проводные хрипы, крепитация справа. Одышка выраженная, смешанного характера, с втяжением уступчивых мест грудной клетки. Частота сердечных сокращений 138 ударов в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные. За время нахождения в стационаре ребенок обследован. В общем анализе крови: выявлена анемия (гемоглобин — 99 г/л), лейкоциты — $7,7 \times 10^9/\text{л}$, п/я — 5 %, с/я — 40 %, лимфоциты — 46 %, моноциты — 9 %, СОЭ — 28 мм/ч.

При проведении эхокардиографии диагностированы открытый артериальный проток 2–2,5 мм, аневризма межпредсердной перегородки с сообщением 2–3 мм, дополнительная хорда левого желудочка.

На рентгенограмме грудной клетки в верхнемедиальных отделах правого легкого прослеживается неоднородное малоинтенсивное затемнение, на фоне которого — более плотный линейный участок, вероятно, дисковидный ателектаз.

На КТ органов грудной клетки от 10.06.14 признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, множественные СК (рис. 3).

В приведенном наблюдении у ребенка 2 мес. с СД, персистирующими фетальными коммуникациями (открытый артериальный проток 2–2,5 мм), аневризмой межпредсердной перегородки с сообщением 2–3 мм, малой аномалией развития сердца (дополнительная трабекула левого желудочка), с течением аспирационной пневмонии при проведении КТ органов грудной клетки были выявлены множественные СК.

Таким образом, СД, являющийся самой частой хромосомной аномалией, характеризуется разнообразными респираторными проявлениями, поражением верхних и нижних ДП, рецидивирующими респираторными инфекциями, специфическими интерстициальными изменениями. Возможность данных поражений необходимо учитывать при ведении больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Bertrand P, Navarro H, Caussade S, et al. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:137-141. doi: 10.1002/ppul.10332.
- Biko DM, Schwartz M, Anupindi SA, et al. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr Radiol.* 2008;38:280-284. doi: 10.1007/s00247-007-0699-3.
- Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down syndrome. *N Engl J Med.* 1982;307:1170-1173. doi: 10.1056/NEJM198211043071902.

4. Cooney TP, Wentworth PJ, Thurlbeck WM. Diminished radial count is found only postnatally in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1988;5:204-209. doi: 10.1002/ppul.1950050405.
5. Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, et al. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:171-176. doi: 10.1017/S0012162205000319.
6. Fitzgerald DA, Paul A, Richmond C. Severity of obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome who snore. *Arch Dis Child.* 2007;92:423-425. doi: 10.1136/adc.2006.111591.
7. Fink GB, Madaus WK, Walker GF. A quantitative study of the face in Down's syndrome. *Am J Orthod.* 1975;67:540-553. doi: 10.1016/0002-9416(75)90299-7.
8. Gyes-Ray K, Kirchner S, Stein S, et al. Cystic lung disease in Down's syndrome. *Pediatr Radiol.* 1994;24:137-138. doi: 10.1007/BF02020173.
9. Gonzalez OR, Gomez IG, Recalde AL, et al. Postnatal development of the cystic lung lesion of Down syndrome: suggestion that the cause is reduced formation of peripheral air spaces. *Pediatr Pathol.* 1991;11:623-633. doi: 10.3109/15513819109064794.
10. Hordof AJ, Mellins RB, Gersony WM, et al. Reversibility of chronic obstructive lung disease in infants following repair of ventricular septal defect. *J Pediatr.* 1977;90:187-191. doi: 10.1016/S0022-3476(77)80627-6.
11. Joshi VV, Kasznica J, Ali Khan MA, et al. Cystic lung disease in Down's syndrome: a report of two cases. *Pediatr Pathol.* 1986;5:79-86. doi: 10.3109/15513818609068850.
12. Kusters MAA, Verstegen RHJ, Gemen EFA, et al. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol.* 2009;156:189-193. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03890.x.
13. Lam DJ, Jensen CC, Mueller BA, et al. Pediatric sleep apnea and craniofacial anomalies: a population-based case-control study. *Laryngoscope.* 2010;120:2098-2105. doi: 10.1002/lary.21093.
14. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, et al. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics.* 1991;88:132-139.
15. O'Sullivan BP, Frassica JJ, Rayder SM. Tracheal bronchus. A cause of prolonged atelectasis in intubated children. *Chest.* 1998;113:537-540. doi: 10.1378/chest.113.2.537.
16. Pandit C, Fitzgerald DA. Respiratory problems in children with Down syndrome. *J of Paediatrics and Child Health.* 2012;48:147-152. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02077.x.
17. Stein SM, Kirchner SG, Hernanz-Schulman M. Atlantooccipital subluxation in Down syndrome. *Pediatr Radiol.* 1981;121:121-124.
18. Smith DW. Recognizable patterns of human malformation. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1982:6-8.
19. Taybi H, Lachman RS. Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias, 3rd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1990:94.
20. Tyrrell VJ, Asher MI, Chan Y. Subpleural lung cysts in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:145-148. doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199908)28:2<145::AID-PPUL11>3.0.CO;2-A.
21. Van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, et al. Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome. *Pediatrics.* 2006;118:1633-1639. doi: 10.1542/peds.2006-1136.
22. Yamaki S, Horiuchi T, Takahashi T. Pulmonary changes in congenital heart disease with Down's syndrome: their significance as a cause of postoperative respiratory failure. *Thorax.* 1985;40:380-386. doi: 10.1136/thx.40.5.380.
23. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet.* 2002;359:1019-1025. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08092-3.

◆ Информация об авторах

Мария Александровна Беляшова — ассистент, кафедра педиатрии. ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва. E-mail: belyashova@gmail.com.

Шамиль Абдувахидович Гитинов — аспирант, кафедра педиатрии. ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва. E-mail: dr.gitinov@mail.ru.

Дмитрий Юрьевич Овсянников — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии. ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва. E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com.

◆ Information about the authors

Marija A. Beljashova — Assistant Professor, Department of Pediatrics. Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia. E-mail: belyashova@gmail.com.

Shamil' A. Gitinov — Postgraduate Student, Department of Pediatrics. Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia. E-mail: dr.gitinov@mail.ru.

Dmitry Yu. Ovsyannikov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics. Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia. E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com.

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ У МЛАДЕНЦЕВ

© А.А. Кузнецова, А.А. Пахомова, С.И. Петрова, Ю.В. Пешехонова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию: 13.02.2016

Принята к печати: 01.04.2016

Резюме. Нейроэндокринная гиперплазия у младенцев (НЭГМ) — это интерстициальное заболевание легких детей первых двух лет жизни, характеризующееся наличием персистирующего тахипноэ, мелкопузырчатых хрипов, гипоксемии, не достигающей до степени кислородозависимости, и гиперплазией бомбезинпозитивных нейроэндокринных клеток периферических дыхательных путей. Патогномоничными симптомами НЭГМ на снимках компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) являются: симптом мозаичной перфузии более чем в четырех сегментах легких, симптом «матового стекла», наиболее заметный в средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого. Ключевым звеном в постановке этого редкого заболевания является сочетание клинических проявлений с данными КТВР. На данный момент не разработано специфического лечения для таких больных, дети с диагнозом НЭГМ требуют особого наблюдения, так как не известно, имеет ли это заболевание связь с идиопатической диффузной гиперплазией PNE-клеток у взрослых (IDYPNC), как эта патология может повлиять на развитие легких и функцию легких во взрослом организме. У большинства пациентов с НЭГМ наблюдаются хорошие клинические результаты и не зарегистрировано ни одного случая со смертельным исходом. В данной статье представлен случай НЭГМ, диагностированный у ребенка 1 года 6 месяцев, который поступил в пульмонологическое отделение СПбГПМУ с жалобами на одышку и кашель.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких; нейроэндокринная гиперплазия младенцев; нейроэндокринные клетки; персистирующее тахипноэ младенцев.

NEUROENDOCRINE CELL HYPERPLASIA OF INFANCY

© A.A. Kuznetsova, A.A. Pakhomova, S.I. Petrova, Yu.V. Peshekhonova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):170-175

Received: 13.02.2016

Accepted: 01.04.2016

Abstract. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) is a disease of the unknown etiology which is one of the rare, insufficiently explored interstitial lung diseases. It might be encountered among children up to two years old and it is characterized by persistent tachypnea, crackles, hypoxemia without being oxygen-dependent and hyperplasia of bombesin-positive neuroendocrine cells of peripheral respiratory tracts in lung biopsy. The lung CT shows that there are mosaic attenuation air trapping involving more than four lung segments and ground glass opacity mostly marked in the middle lobe of the right lung and lingular segments of the left lung. A precise diagnosis establishment based on a combination of clinical signs and HRCT data is possible without implementation of invasive research methods, lung biopsy in particular. At present there is no specific treatment for this disease; infants diagnosed with NEHI require special monitoring since it is not known whether this disease has a connection with idiopathic diffuse hyperplasia of PNE-cells of adults (IDYPNC) and how this pathology might affect lung development and their function in adults. The most part of patients with NEHI have satisfactory clinical results and there have been no fatal cases. Despite such positive data on this understudied disease, infants with NEHI require special monitoring and comprehensive research since long-term effects of this disease in an older age are still undiscovered. In this article case of NEHI in 1,5 years old child with a complaint for tachypnea and cough is submitted.

Keywords: interstitial lung diseases; neuroendocrine cell hyperplasia of infancy; neuroendocrine cell hyperplasia of infancy; neuroendocrine cells; persistent tachypnea of infancy.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринная гиперплазия у младенцев (НЭГМ) — это редкое интерстициальное заболе-

вание легких (ИЗЛ) неизвестной этиологии, встречающееся преимущественно у детей первых двух лет жизни, для которого характерно сочетание ги-

перплазии бомбезиннопозитивных нейроэндокринных клеток периферических дыхательных путей в биоптате легких с клинической картиной персистирующего тахипноэ, мелкопузырчатых хрипов в легких и гипоксемией [1, 2].

Легочные нейроэндокринные клетки (Pulmonary neuroendocrine cells — PNEC) являются частью диффузной нейроэндокринной системы организма. Впервые они были описаны в 1940-х годах. Система PNEC представляет собой популяцию клеток дыхательного эпителия, обладающих эндокринными и паракринными функциями, ассоциированную с нервными волокнами [11, 13]. В дыхательном эпителии они встречаются в виде единичных клеток (PNEC) или в виде конгломератов — нейроэндокринных телец (Neuroendocrine bodies — NEBs) [1, 2, 13]. Обращает на себя внимание тот факт, что у развивающегося плода и новорожденного PNECs и NEBs гораздо больше, чем у взрослых, что может указывать на их значимость в процессе внутриутробного развития легких [1, 2]. Первые PNECs находят на 8-й неделе гестации в псевдогландулярный период онтогенеза легких, а первые бомбезин-позитивные клетки — на 10-й неделе гестации [13]. Нейроэндокринные клетки достигают пика своей активности примерно к середине беременности, а после рождения происходит физиологический регресс этих клеток, нарушение этого процесса рассматривается как один из механизмов развития заболевания [1, 2]. С 1993 года принято считать, что основными функциями данных клеток легких являются регуляция роста и дифференцировка легочных структур на ранних стадиях органогенеза. В постнатальный период PNECs, а особенно иннервированные NEBs, могут функционировать как легочные хеморецепторы [11, 13]. Значение нейроэндокринных клеток во взрослом организме на данный момент недостаточно изучено. Предполагают, что PNECs могут присутствовать в составе дыхательного эпителия взрослых в качестве пула легочных стволовых клеток [1, 2]. PNECs и NEBs продуцируют ряд биологически активных веществ, основные из них: серотонин, кальцитонин, бомбезинподобный пеп-

тид. Продукты нейроэндокринных клеток за счет своих физиологических эффектов могут участвовать в бронхоконстрикции, пролиферации фибробластов, в синтезе альвеолярными фибробластами цитокинов, а также обладают вазоактивными и иммуномодулирующими свойствами [1, 2, 7].

Этиология НЭГМ на данный момент остается неизвестной. В биоптатах легкого не находят воспалительных клеток, а в анализах BAL не обнаруживалось достаточного количества провоспалительных цитокинов, чтобы можно было с уверенностью говорить о воспалительной этиологии данного заболевания в ее традиционном варианте [5]. Однако некоторые авторы не отрицают возможность развития этого заболевания как вторичного ответа на предшествующие повреждения легких в виде постинфекционного иммунопатологического процесса или как результат аспирации [7]. Также были описаны семейные случаи заболевания, поэтому рассматривают наличие генетического дефекта в основе заболевания, но данных для подтверждения этой гипотезы недостаточно. Возможно, заболевание является результатом генетической предрасположенности к избыточной пролиферации нейроэндокринных клеток в ответ на повреждающие факторы окружающей среды [7]. В настоящее время изучаются новые маркеры НЭГМ в анализах бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), данные о которых могут пролить свет на механизмы и этиологию, а также откроют новые возможности в лечении [4, 5].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание характеризуется синдромом поражения нижних дыхательных путей. В зарубежной литературе называется синдромом интерстициального заболевания легких младенцев (Childhood interstitial lung disease syndrome — chILD syndrome) [1, 2, 12]. Впервые заболевание было описано Deterding et al. в 2005 году. Ведущими симптомами являются тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки, влажные мелкопузырчатые хрипы при аускультации и гипоксемия, не достигающая степени кислородозависимости (рис. 1) [1, 2, 12].

Манифестация у практически здоровых детей на первом году жизни	
Симптомы поражения нижних дыхательных путей (chILD syndrome)	Другие симптомы
• тахипноэ; • втяжение уступчивых мест грудной клетки; • влажные хрипы • гипоксемия, не достигающая степени кислородозависимости	• задержка роста и малые прибавки веса; • частые респираторные заболевания

Рис. 1. Симптомы нейроэндокринной гиперплазии у младенцев

Кашель и свистящие хрипы при нейроэндокринной гиперплазии выявляют редко [4, 5]. Несмотря на тахипноэ и гипоксемию, у обследованных детей не наблюдается декомпенсации дыхательной недостаточности и не требуется кислородная поддержка [1, 2]. Отмечены задержка роста и низкая прибавка массы тела. Выявлено увеличение переднезаднего размера грудной клетки у 70 % пациентов с подтвержденным диагнозом [9]. Заболевание дебютирует на первом году жизни. В работе R. Deterding среди 15 исследованных пациентов средний возраст манифестации — 3,8 месяца [4]. В отличие от других младенцев с ИЗЛ, обследованные дети с НЭГМ были доношенными, никто из них не требовал интубации и кислородной поддержки при рождении [6].

ДИАГНОСТИКА

Изменения на рентгенограмме органов грудной полости не являются специфичными и напоминают изменения при бронхиолите в виде повышения воздушности легочных полей [1, 2]. Типичную картину нейроэндокринной гиперплазии младенцев можно выявить при проведении высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) [3]. Патогномичным симптомом НЭГМ на снимках ВРКТ является паттерн «мозаичной перфузии» (или мозаичные воздушные ловушки) минимум в 4 долях легких и участки затенения по типу «матового стекла», напоминающие географическую карту, наиболее заметные в средней доле правого легкого и в языковых сегментах слева [1–3, 10]. При оценке данных ВРКТ опытным рентгенологом чувствительность и специфичность этих признаков

равна 78–83 и 100 % соответственно [3]. В отличие от большинства других ИЗЛ диагностика НЭГМ у пациентов с классическими клиническими проявлениями и типичными данными ВРКТ возможна без использования инвазивных методов исследования, таких как биопсия легких. Для постановки диагноза был разработан алгоритм, дающий возможность избежать проведения биопсии при постановке диагноза НЭГМ (рис. 2) [9].

При гистологическом исследовании участков ткани легкого у пациентов с нейроэндокринной гиперплазией специфических изменений не выявлено [7]. Иногда наблюдается некоторое увеличение свободных альвеолярных макрофагов, умеренная гиперплазия гладких мышц и светлых эпителиальных клеток [1, 2]. Исключение признаков хронических заболеваний легких при гистологическом исследовании является одним из важнейших этапов, так как увеличение количества нейроэндокринных клеток часто встречается и при других заболеваниях легких [1, 2, 7]. Когда все признаки других хронических патологических процессов в тканях исключены, возникает необходимость проведения иммуногистохимического исследования для выявления нейроэндокринных бомбезинпозитивных клеток [7]. Нейроэндокринные клетки находят и в биоптатах легких здоровых людей, в норме нейроэндокринные клетки составляют 2–8 % всех клеток дыхательного эпителия [7]. Основные критерии постановки диагноза при гистологическом исследовании: увеличение количества бронхиол, в которых обнаруживают нейроэндокринные клетки до 75 %, нейроэндокринные клетки составляют



Рис. 2. Алгоритм постановки диагноза нейроэндокринной гиперплазии у младенцев

более 10% от всех клеток дыхательного эпителия, увеличение размеров нейроэпителиальных телец, отсутствие других патологических процессов в тканях [2, 7].

ЛЕЧЕНИЕ

Предпринимались попытки лечения детей с тяжелым течением НЭГМ системными кортикостероидами, но не получено видимого клинического эффекта от этой терапии. Такие дети получали кислородную поддержку. Отмечено, что улучшение наступает с течением времени, чаще всего после двух лет [1, 2].

Прогноз при НЭГМ благоприятный, наблюдается обратное развитие симптомов и улучшение состояния с возрастом. Летальных исходов на данном этапе изучения не зафиксировано [1, 2, 4, 6]. Несмотря на то что у большинства пациентов с НЭГМ наблюдаются хорошие клинические результаты и на данный момент отсутствуют случаи смертельных исходов, НЭГМ требует прицельного изучения. Вероятно, НЭГМ может оказать влияние на развитие легких и их патологию. Кроме того, до сих пор не известно, существует ли связь НЭГМ с идиопатической диффузной гиперплазией PNE-клеток у взрослых (IDYPNC), при которой также наблюдаются множественные карциноидные островки и облитерирующий бронхолит [1, 2, 8].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ МЛАДЕНЦЕВ

Пациентка 3. поступила в педиатрическое отделение № 2 СПбГПМУ 11.11.2014 в возрасте 1 год 6 месяцев с жалобами на одышку.

Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в связи с отслойкой плаценты. Роды срочные, самостоятельные на сроке 39–40 недель. Девочка родилась с массой 3670 г, длиной тела 54 см, по шкале Апгар — 8/8 баллов. К груди приложена в родильном зале. Вакцинация BCG-M в роддоме. Выписана из роддома

на 4-е сутки. Находилась на грудном вскармливании до 2,5 месяца. Семейный анамнез по заболеваниям дыхательной и сердечно-сосудистой систем неотягощен. Ребенок от первых родов здоров. Аллергических заболеваний у родственников не наблюдалось.

Из анамнеза заболевания известно, что в ходе профилактического осмотра на приеме у педиатра в возрасте 3 месяцев была выявлена одышка, ЧДД 60/мин, втяжение уступчивых мест грудной клетки, крепитация в легких при аускультации. При этом самочувствие девочки не нарушено, не лихорадила, вела себя активно. Педиатром поставлен диагноз: «Острый обструктивный бронхит». Назначено лечение: ингаляции беродуала, пульмикорта 500 мкг/сут, антибактериальная терапия. На фоне проводимого лечения стойко сохранялась одышка и крепитация, в связи с чем девочка была госпитализирована по месту жительства. На ВРКТ были выявлены изменения по типу «матового стекла» (рис. 3).

Поставлен диагноз «Гиперчувствительный пневмонит», в связи с чем назначен преднизолон 1 мг/кг *per os* и ингаляции с будесонидом. После выписки сохранялась одышка с периодическим нарастанием до 80 дыхательных движений в минуту, отмечено появление кашля при присоединении респираторных инфекций. Сохранялись низкие прибавки в весе и росте: в возрасте 10 месяцев масса — 6800 г, рост — 66 см. Девочка получала системные глюкокортикостероиды (ГКС) 7 месяцев без видимой клинической и КТ-динамики.

При поступлении во 2-е педиатрическое отделение СПбГПМУ 11.11.2014 в возрасте 1 года 6 месяцев состояние по совокупности данных средней тяжести. Общее самочувствие не страдает. Эмоциональный тонус удовлетворительный. Кожные покровы бледные, чистые. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, с втяжением уступчивых мест грудной клетки. Острых катаральных явлений нет. Слизистые ротовой полости чистые, розовые, влажные. Лимфатические узлы не увеличены. ЧДД 35–45–60 в минуту. Одышка смешанного характера.

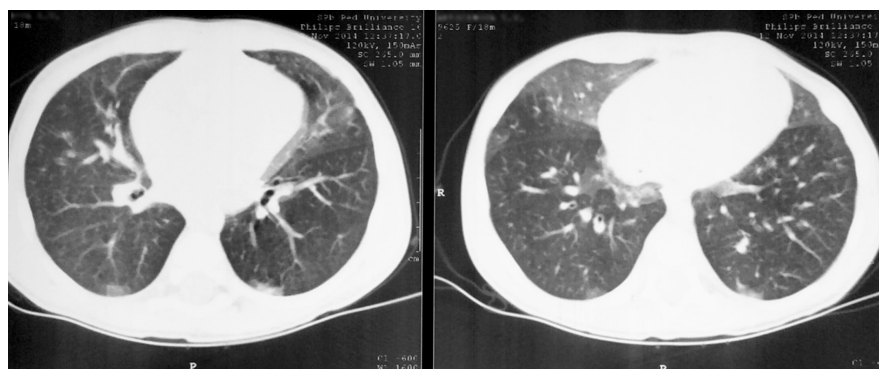


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки № 1

Дыхание жесткое, проводится во все отделы, выслушивается крепитация преимущественно по передней поверхности с обеих сторон, больше слева в верхних отделах. Перкуторно — коробочный оттенок. ЧСС — 115 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум. Живот мягкий, доступен к глубокой пальпации. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Диурез и стул в норме. Клинический анализ крови без патологических изменений, что подтверждает отсутствие воспалительного процесса: эр. — $4,59 \times 10^{12}/л$, Hb — 127 г/л, тр. — $418 \times 10^9/л$, л. $11,2 \times 10^9/л$, п/я — 1%, с/я — 16%, лимф — 81%, мон. — 2%, эоз. — 0%, баз. — 0%, СОЭ — 2 мм/ч. Биохимический анализ крови без отклонений от нормы. Кислотно-основное состояние, сатурация (95%), парциальное давление кислорода (74), парциальное давление углекислого газа (38) в крови в пределах нормы. Проведено обследование для исключения внутриутробных инфекций и других вирусных заболеваний: антитела к вирусу простого герпеса, вирусу Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamidia*, РС, риновирус отрицательны. Также исключались системные васкулиты и аутоиммунные заболевания: показатели ANSA-профиля, иммунный статус в пределах нормы. На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС — 111 уд/мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. По результатам Эхо-КГ: сердце сформировано правильно, глобальная сократимость левого желудочка (ЛЖ) не снижена, полости сердца не расширены, миокард не утолщен, диастолическая функция ЛЖ не нарушена, клапанные структуры не изменены, дефекты перегородок не лоцируются, легочной гипертензии не выявлено, перикард без патологии, в полости ЛЖ 2 дополнительные хорды. Данные исследования сердечно-сосудистой системы не дают оснований полагать, что подобные изменения в легких связаны с патологией сердца. При мультиспиральной компьютерной томографии

области грудной клетки определяется неравномерная пневматизация легочной ткани. В S2 правого легкого паравертебрально определяется участок буллезного вздутия. Визуализируются обширные зоны снижения пневматизации в языковых сегментах левого легкого, в средней доле правого легкого и в S7 с обеих сторон по типу «матового стекла». КТ-данные без динамики по сравнению с предыдущими исследованиями (рис. 4).

Таким образом, клиничко-anamnestические данные (манифестация в 3 месяца у изначально здорового доношенного ребенка, тахипноэ, одышка без симптомов респираторной инфекции и синдрома бронхиальной обструкции, диффузная крепитация, отсутствие эпизодов десатурации), специфические данные ВРКТ (симптом «мозаичной перфузии» более чем в 4 долях, изменения по типу «матового стекла», наиболее заметные в средней доле правого легкого и языковых сегментах левого), отсутствие эффекта от терапии системными ГКС позволили поставить диагноз «Нейроэндокринная гиперплазия у младенцев. ДН I–II». Этот клинический случай подтверждает данные о том, что для постановки диагноза НЭГМ не обязательно использовать инвазивные методы исследования [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НЭГМ является новым, малоизученным интерстициальным заболеванием легких, но постановка точного диагноза на основании сочетания клинических проявлений и данных ВРКТ возможна без использования инвазивных методов исследования, в частности биопсии легкого. У большинства пациентов с НЭГМ наблюдаются хорошие клинические результаты и не зарегистрировано ни одного случая со смертельным исходом. Несмотря на столь позитивные данные об этом малоизученном заболевании, дети с НЭГМ требуют особого наблюдения и тщательных исследований, так как неизвестны отдаленные последствия заболевания в более старшем возрасте.

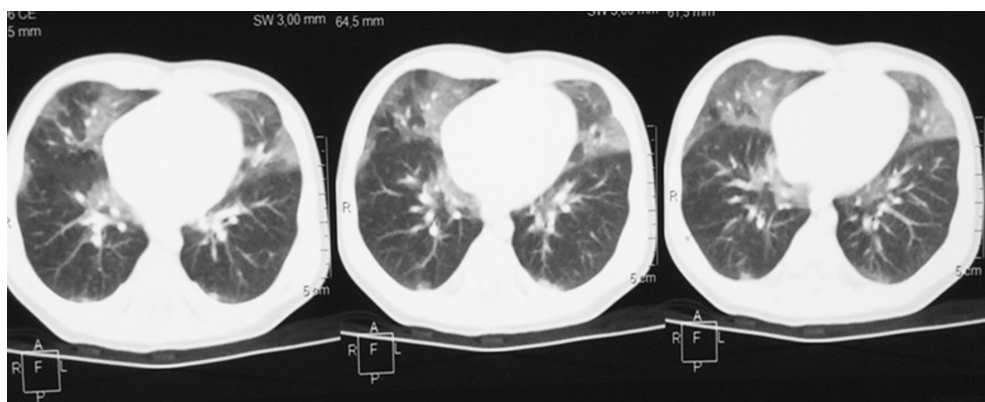


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки № 2

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев: монография. – М.: РУДН, 2014. – С. 182. [Ovsyannikov DY, Boytsova EV, Belyashova MA, Asherova IK. Interstitialnye zabolovaniya legkikh u mladentsev: monografiya. Moscow: RUDN; 2014:182. (In Russ).]
2. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Зайцева Н.О., и др. Редкое интерстициальное заболевание легких – нейроэндокринная гиперплазия младенцев. Педиатрия // Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 3. – С. 33–37. [Ovsyannikov DY, Belyashova MA, Zaytseva NO, et al. Redkoe interstitsial'noe zabolovanie legkikh – neyroendokrinnaya giperplaziya mladentsev. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2013;3:33-37. (In Russ).]
3. Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(1): 238-244. doi: 10.2214/AJR.09.2743.
4. Deterding RR, Pye C, Fan LL, et al. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Aug;40(2): 157-65. doi: 10.1002/ppul.20243.
5. Deterding RR. Infants and Young Children with Children's Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010 Mar;23(1):25-31. doi: 10.1089/ped.2010.0011.
6. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11): 1120-1128. doi: 10.1164/rccm.200703-393OC.
7. Dishop MK. Diagnostic Pathology of Diffuse Lung Disease in Children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):69-85. doi: 10.1089/ped.2010.0007.
8. Glasser SW, Hardie WD, Hagood JS. Pathogenesis of interstitial lung disease in children and adults. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2010;23: 9-14. doi: 10.1089/ped.2010.0004.
9. Gomes VC, Silva MC, Maia Filho JH, et al. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. *J Bras Pneumol*. 39(5): 569-578. doi: 10.1590/S1806-37132013000500007.
10. Guillerman RP. Imaging of childhood interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):43-68. doi: 10.1089/ped.2010.0010.
11. Hamvas A, Deterding R, Balch WE, et al. Diffuse lung disease in children: Summary of a scientific conference. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(4):400-409. doi: 10.1002/ppul.22805.
12. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:376-394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
13. Linnoila RI. Functional facets of the pulmonary neuroendocrine system. *Laboratory Investigation*. 2006;86: 425-444. doi: 10.1038/labinvest.3700412.

◆ Информация об авторах

Алла Александровна Кузнецова — д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru.

Анастасия Александровна Пахомова — ординатор, кафедра факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: eziknastya@gmail.com.

Светлана Ивановна Петрова — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmsvetlana1@ya.ru.

Юлия Владимировна Пешехонова — канд. мед. наук, ассистент, педиатрическое отделение № 2. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: peshekhonova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Alla A. Kuznetsova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Faculty Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru.

Anastasiia A. Pakhomova — Resident doctor, Department of Faculty Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: eziknastya@gmail.com.

Svetlana I. Petrova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: dmsvetlana1@ya.ru.

Yuliya V. Peshekhonova — MD, PhD, Associate Professor, Pediatric Department No 2. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: peshekhonova@mail.ru.

МАТЕРИАЛЫ

КОНФЕРЕНЦИИ ПЕДИАТРОВ-НЕФРОЛОГОВ, УРОЛОГОВ

«ПАМЯТИ АЛЬБЕРТА ВАЗГЕНОВИЧА ПАПАЯНА ПОСВЯЩАЕТСЯ»

*к 80-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки Российской Федерации,
заведующего кафедрой факультетской педиатрии СПбГПМА*

Альберта Вазгеновича Папаяна

(04.02.1936–10.08.2002)



ОРГАНИЗАТОРЫ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации;

МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов им. профессора А.В. Папаяна»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

5 февраля 2016 года

<i>Н.Д. Савенкова, К.А. Папаян</i> Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается (к 80-летию со дня рождения).....	180	<i>Л.Р. Имаева, З.М. Еникеева, Г.М. Галиева, Ф.З. Сакаева, Р.М. Хайрулина</i> Катамнез детей с острым гломерулонефритом	195
<i>Э.Ф. Андреева, С.С. Арутюнян, Н.Д. Савенкова, Т.В. Карпова, О.В. Любимова, Е.А. Снежкова, В.Н. Барсукова</i> Аутосомно-доминантный поликистоз почек: особенности диагностики, течения и исхода	183	<i>Л.Р. Кальметьева, Р.М. Хайруллина, Г.М. Галиева</i> Маркеры эффективности иммуносупрессивной терапии у детей с хроническими гломерулонефритами	196
<i>Р.З. Ахметшин, Г.М. Галиева</i> Опыт работы нефроурологического центра ГБУЗ РДКБ Республики Башкортостан	185	<i>И.А. Козыро, А.В. Сукало, Т.В. Амвросьева</i> Полиомавирусная инфекция у детей с нефрологической патологией.....	197
<i>С.В. Байко, А.В. Сукало</i> Распространенность витамин D-дефицитных состояний у детей на диализе и после трансплантации почки	185	<i>И.А. Козыро, А.В. Сукало, Т.А. Летковская</i> Дополнительные критерии прогрессирования вторичных гломерулопатий у детей	197
<i>Е.В. Балботкина, А.С. Марина, А.А. Кузнецова</i> Функциональное состояние почек и секреция инкретина у детей при целиакии	186	<i>М.А. Тилуш, М.И. Комиссаров, Н.Д. Савенкова</i> Динамика артериальной гипертензии у двоих детей с Mid-Aortic-синдромом после рентгенэндоваскулярной коррекции.....	198
<i>А.А. Вялкова, Е.В. Савельева, Е.П. Кулагина, М.А. Белова</i> Ранняя диагностика поражения почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа.....	187	<i>Е.А. Конюх</i> Клинико-лабораторная картина при нефросклерозе у детей	199
<i>А.А. Вялкова, Е.В. Гунькова, В.В. Тырсин, С.А. Дребнева</i> Эпидемиологическая характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области	188	<i>А.А. Кузнецова, Ю.В. Наточин</i> Вазопрессин и аутоагглютинация в патогенезе и лечении дисфункции почек и легких у детей.....	199
<i>П.Р. Горбачевский</i> Связь экскреции мочевой кислоты с параметрами физического развития здоровых и детей с мочекаменной болезнью	190	<i>Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова</i> Результаты исследования канальцевой реабсорбции фосфатов при гипофосфатемическом рахите у детей.....	200
<i>В.Г. Григорьев, А.И. Осипов, С.А. Сарычев, М.И. Комиссаров, И.Ю. Алешин, М.П. Агеносов, Ж.Р. Рихсибоев</i> Перспективы малоинвазивного лечения мочекаменной болезни у детей	190	<i>Г.М. Летифов, Г.В. Хорунжий, Е.П. Кривонослова</i> Ведущие клинико-лабораторные синдромы и методы их терапии при пиелонефрите у детей.....	201
<i>О.П. Григорьева, Н.Д. Савенкова, М.Э. Лозовская</i> Особенности туберкулеза почек у детей.....	191	<i>И.М. Лысенко, Е.Г. Косенкова, О.В. Лысенко</i> Возможности ранней диагностики воспалительных заболеваний новорожденных	203
<i>И.Р. Егорова, Л.А. Ермолаева, Я.А. Мунхалова, М.В. Ханды</i> Врожденная патология органов мочевой системы у детей.....	192	<i>О.В. Лысенко, И.М. Лысенко, Е.Г. Косенкова</i> Течение и исход беременности у женщин с хроническим пиелонефритом	203
<i>Г.Е. Зайденварг</i> Исследование дисморфизма эритроцитов с помощью фазово-контрастной микроскопии, рН, осмолярности мочи у детей с гематурией	193	<i>Е.В. Лысова</i> Этиологическая структура хронической болезни почек (ХБП) у детей и подростков	204
<i>Е.С. Застело, О.В. Халецкая</i> Взаимосвязь вегетативных показателей и состояния уродинамики нижних мочевых путей при полисимптомном энурезе у детей	194	<i>Т.П. Макарова, Л.В. Поладова, Г.Р. Давлетбаева, А.А. Кучерявая, Ю.С. Мельникова</i> Клинический случай семейной формы атипичного гемолитико-уремического синдрома.....	205
		<i>Т.П. Макарова, Н.Н. Фирсова, Ю.С. Мельникова, В.В. Тукмакова, А.А. Кучерявая</i> Поражение почек при ювенильном ревматоидном артрите	206
		<i>Т.П. Макарова, Ю.С. Мельникова</i> Нарушения элементного статуса у детей и подростков с хроническим гломерулонефритом	206

- Т.П. Макарова, Л.В. Поладова, А.Н. Рамазанова, М.С. Кузнецов*
Клинический случай врожденного нефротического синдрома, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией.....207
- Е.А. Мельникова, В.Н. Лучанинова, Е.А. Зайцева, Т.С. Андреева, О.В. Семешина*
Эпидемиологическая оценка обсемененности *E. Faecalis* и его фенотипические свойства при инфекции мочевой системы у детей 208
- В.В. Мясоедов, Н.И. Макеева, В.А. Головачева, М.М. Мишина, Ю.А. Мозговая, Е.А. Макеева, Ю.М. Мишин*
Этиологические особенности развития пиелонефрита у детей раннего возраста 209
- Н.С. Настаушева, О.А. Жданова, Т.Л. Настаушева, В.П. Ситникова*
Особенности течения рецидивирующей инфекции мочевой системы и пиелонефрита у детей в текущем и предыдущем десятилетиях 209
- Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина, О.А. Жданова, О.В. Гурович*
Течение нефротического синдрома у детей Воронежского региона с учетом возраста дебюта заболевания.....210
- Н.В. Нечепоренко, Н.Д. Савенкова, Н.М. Калинина, О.П. Гурина, Е.А. Дементьева*
Клинико-иммунологические проявления нефротического синдрома с атопией, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией 1/2, 4, 5-го типов у детей 211
- И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев*
Малоинвазивное лечение детей с уретероцеле.....212
- И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев*
Малоинвазивное увеличение емкости мочевого пузыря 212
- И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев, М.И. Комиссаров*
Баллонирование стриктуры мочеточника при уретерогидронефрозе у детей 213
- И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев, М.И. Комиссаров*
Тестикулопатия у подростков с варикоцеле 214
- И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев, Е.В. Сафрошина*
Эндоскопические операции при комбинированной патологии мочевых путей у детей 215
- И.Б. Осипов, С.А. Сарычев, А.Ю. Щедрина, Д.А. Лебедев, А.И. Осипов, Е.В. Соснин*
Эффективность мочеиспускания у детей с миелодисплазией 215
- Д.С. Осмоловский, В.Н. Лучанинова, С.В. Осмоловский*
Масса тела новорожденного как один из показателей состояния его здоровья 216
- Л.Д. Панова, Р.Р. Фархутдинов, Э.Н. Ахмадеева, Р.З. Ахметшин, Г.М. Галиева*
Применение хемилюминесцентных методов при мониторинге изменений свободно-радикального окисления и контроле терапии перинатальных нефропатий 217
- Ю.В. Пчельников, Ю.Т. Никулин, Е.Ф. Пчельникова*
Патология почек при токсикарозе 217
- Е.А. Рябова, Т.Л. Настаушева, Г.Г. Волосовец, Н.Б. Юдина*
Повреждение почек у детей с лимфомами, получающих полихимиотерапию 218
- О.А. Семенова*
Катамнестические наблюдения 25 пациентов из 13 семей с врожденным нефрогенным несахарным диабетом 220
- П.Ю. Сивенков, А.А. Бойков*
Оказание выездными бригадами скорой медицинской помощи детям на догоспитальном этапе в Санкт-Петербурге.....220
- Т.А. Сираева, Р.М. Хайруллина, Л.Р. Кальметьева, З.М. Еникеева*
Клинико-лабораторные показатели обмена соединительной ткани при гломерулонефрите у детей 222
- К.А. Смирнов, В.А. Добронравов, О.В. Галкина, И.М. Зубина, Е.О. Богданова, А.В. Смирнов*
Биомаркеры повреждения почек при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....223
- А.А. Степанова, Н.Д. Савенкова, Г.А. Новик, О.П. Гурина, Е.А. Дементьева*
Результаты оценки взаимосвязей концентраций белка — предшественника амилоида SAA и цитокинов IL-1 β , IL-6 в крови у детей с ювенильным ревматоидным артритом, имеющих и не имеющих протеинурию.....223
- М.В. Шумихина, О.Л. Чугунова, А.И. Гуревич, И.В. Канивец*
Редкая форма тубулопатии, приводящая к терминальной хронической почечной недостаточности — семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом.....224

ПАМЯТИ АЛЬБЕРТА ВАЗГЕНОВИЧА ПАПАЯНА ПОСВЯЩАЕТСЯ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

© Н.Д. Савенкова, К.А. Папаян

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме. В статье представлена врачебная, научная, педагогическая деятельность Альберта Вазгеновича Папаяна — заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заведующего кафедрой факультетской педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института/Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

Ключевые слова: выдающийся деятель отечественной педиатрии; Альберт Вазгенович Папаян.

The editorial presents medical, scientific, pedagogical activity of Albert Vazgenovich Papayan — honored scientist of the Russian Federation, Head of the Department Faculty Pediatrics of the Leningrad Pediatric Medical Institute/ Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy.

Keywords: outstanding figures of national pediatrics; Albert Vazgenovich Papayan.

«Учителями славится Россия» — этой крылатой строкой часто начинаются стихи, статьи и выступления учеников, посвященные своим учителям. Свою статью мы посвящаем памяти нашего учителя Альберта Вазгеновича Папаяна.

04.02.2016 исполнилось 80 лет со дня рождения профессора А.В. Папаяна (04.02.1936–10.08.2002) — выдающегося педиатра, известного



Рис. 1. Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАЕН, заведующий кафедрой факультетской педиатрии СПбГПМА, профессор Альберт Вазгенович Папаян (04.02.1936–10.08.2002)

ученого с мировым именем, академика РАЕН, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заведующего кафедрой факультетской педиатрии с курсом нефрологии ФУВ и ПП, декана иностранных студентов ЛПМИ, проректора по международным связям СПбГПМА.

А.В. Папаян в 1961 году окончил ЛПМИ, с 1961 по 1963 год работал врачом-педиатром и преподавателем медицинского училища в городе Сыктывкаре Коми АССР. С 1963 по 1966 год обучался в аспирантуре на кафедре госпитальной педиатрии ЛПМИ, возглавляемой академиком АМН СССР А.Ф. Туром. В 1966 году А.В. Папаян защитил диссертацию кандидата медицинских наук «Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови у здоровых детей и при некоторых заболеваниях системы крови», под руководством проф. А.Ф. Тура и М.А. Котовщиковой, за которую Президиум АМН СССР присудил ему премию имени академика М.С. Маслова.

С 1967 года А.В. Папаян — ассистент, с 1969 года — доцент, с 1974 по 2002 год — заведующий кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ, в дальнейшем — СПбГПМА. Много сил и энергии было отдано деканом А.В. Папаяном работе с иностранными студентами, обучающимися в ЛПМИ. С 1999 по 2002 год проф. А.В. Папаян — проректор по международным связям СПбГПМУ.

В 1974 году А.В. Папаян блестяще защитил диссертацию доктора медицинских наук на тему «Внутрисосудистое свертывание в патогенезе заболеваний почек у детей», научные консультанты — академик АМН СССР А.Ф. Тур, проф. З.Д. Федорова, проф. А.В. Цинзерлинг. Фундаментальное исследование



Рис. 2. А.В. Папаян — педиатр, вернувший радость жизни и здоровье больным детям

дование А.В. Папаяна внесло существенный вклад в науку, определило приоритет нового научного направления в изучении системы гемостаза при заболеваниях почек у детей, сформированного в стенах ЛПМИ.

Педиатрия стала для Альберта Вазгеновича Папаяна не просто профессией, а делом всей жизни, которому он посвятил всего себя. «Искусство и гуманизм, трудолюбие и знание» были профессиональным девизом врача педиатра А.В. Папаяна. Слава о знаменитом педиатре-нефрологе А.В. Папаяне шла по всей России. На имя проф. А.В. Папаяна в клинику нефрологии СПбГПМА приезжали пациенты из различных уголков страны. Проф. А.В. Папаян проводил консультации в клинике ЛПМИ/СПбГПМА, детских больницах города Ленинграда/Санкт-Петербурга, санаториях «Солнечное», «Восход».

С 1974 по 2002 год проф. А.В. Папаян назначен главным внештатным детским нефрологом Ленинграда/Санкт-Петербурга. Проф. А.В. Папаян, являясь главным внештатным детским нефрологом Санкт-Петербурга (1974–2002), много сил и энергии отдал организации педиатрической нефрологической службы Ленинграда/Санкт-Петербурга: разработка положений и организационной схемы, предусматривающей этапность и преемственность всех звеньев поликлиника–круглосуточный и дневной стационар–санаторий–отделение гемодиализа; открытие специализированной нефрологической клиники в ЛПМИ; определение функциональных обязанностей педиатров-нефрологов всех звеньев; организация обучения практических педиатров по нефрологии (первичная специализация — про-

фессиональная переподготовка, усовершенствование педиатров по нефрологии, ординатура по нефрологии, городская школа детского нефролога); разработка программы и технологии аккредитации всех звеньев детской нефрологической службы.

Воспоминания знаменитых ученых, коллег и учеников, родных воссоздают яркий образ ученого, педагога, врача, замечательного человека Альберта Вазгеновича Папаяна.

Выдающийся физиолог академик РАН Ю. В. Наточин (2006) писал о профессоре А.В. Папаяне: «Он оставил нам труды по педиатрии, нефрологии, гематологии. Судьба подарила ему дар клинициста в сочетании с истинным интересом, искренним уважением и благоговением перед высокой миссией науки, необходимостью осуществления во благо пациентов и студентов тесной связи фундаментальной науки и клинической практики. Особую радость Альберту Вазгеновичу доставляли успехи клинко-физиологических исследований, которые завершались не только проникновением в механизмы заболевания, но и появлением нового и эффективного способа лечения» [1].

Ректор СПбГПМА/СПбГПМУ (1999–2015), профессор В. В. Леванович (2006) в своих воспоминаниях подчеркнул: «Мой друг и учитель Альберт Вазгенович Папаян обладал божественным даром врачевания, культурой научных исследований и внутренним магнетизмом, привлекавших к нему соратников, учеников и друзей. В Альберте Вазгеновиче горел неугасимый огонь памяти о своих учителях, он по-отечески заботился о своих учениках, бескорыстно оказывая им помощь и поддержку» [1].

И. о. ректора СПбГПМУ профессор Д.О. Иванов в своем выступлении на открытии конференции (5 февраля 2016 г.), посвященной памяти проф. А.В. Папаяна, отметил, что «Альберт Вазгенович Папаян — один из ярчайших представителей Санкт-Петербургской педиатрической школы, ученик и последователь школы академика АМН СССР А.Ф. Тура, один из крупнейших российских педиатров, внесший большой вклад в развитие педиатрической науки и высшего медицинского образования».

«Профессор А.В. Папаян, — сказала на конференции заслуженный деятель науки РФ, проф. А.А. Вялкова, — это величие ума, знания, мудрости и справедливости, это был интеллигентный человек огромного обаяния, легкий в общении, способный покорять самые высокие трибуны. Вся профессиональная жизнь Альберта Вазгеновича Папаяна является доказательством того, что одним из главных факторов его величия были его душа, сила духа, умение ставить жизненные цели и достигать их».

«Труды выдающегося российского педиатра, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна широко известны и являются настольными книгами белорусских педиатров. Имя Альберта Вазгеновича Папаяна золотыми буквами вписано в историю детской нефрологии», — написал заслуженный деятель науки Республики Беларусь Александр Васильевич Сукало (2002, 2006).

«Для меня большая честь быть среди учеников выдающегося ученого, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Альберта Вазгеновича Папаяна. Педиатрическая школа проф. А.В. Папаяна не просто профессиональна, это школа жизни. Много молодых сердец, вступающих в профессиональную жизнь врача и ученого, обогрел его педагогический талант. Светлая память о прекрасном человеке, дорогом учителе Альберте Вазгеновиче Папаяне, на плечах которого мы, ученики, возвысились, навсегда останется в наших сердцах». Наша боль и скорбь утраты стоит рядом с гордостью быть учениками Альберта Вазгеновича [4].

«Свою семью Альберт Вазгенович окружал теплотой и любовью, нежно заботился о нас и своих родителях», — в своем выступлении отметили его вдова Л.П. Папаян и дочь К.А. Папаян (2016).

Знания и большой клинический опыт проф. А.В. Папаян щедро передавал студентам, ординаторам, аспирантам, коллегам. Сила живого слова и дела педагога А.В. Папаяна вела за собой учеников и последователей. Его лекции, доклады на конгрессах отличались научной новизной, ораторским мастерством и эмоциональностью, при-

тягивали внимание зала, покоряли участников. Проф. А.В. Папаян был яркой личностью, всегда находился в центре внимания. В Альберте Вазгеновиче присутствовала гармония ума, души и красоты, его неповторимое человеческое обаяние, неиссякаемая энергия и жизнелюбие, культура общения, энциклопедические знания восхищали, оставляя неизгладимый след.

Заслуженный деятель науки РФ, проф. А.В. Папаян был автором 14 монографий, глав в 14 руководствах, более чем 360 публикаций.

Под руководством профессора А.В. Папаяна были подготовлены и защищены по актуальным проблемам педиатрии 61 диссертация кандидата медицинских наук, при научном консультировании 1 диссертация доктора медицинских наук.

Проф. А.В. Папаяном создана и плодотворно работает петербургская педиатрическая нефрологическая школа, которая получила всеобщее признание в стране и за рубежом.

А.В. Папаян, будучи организатором и президентом I Конгресса педиатров-нефрологов России, проходившего в Санкт-Петербурге в сентябре 1996 г., предложил учредить Ассоциацию педиатров-нефрологов России. А.В. Папаяном (1996) впервые в стране была учреждена Ассоциация педиатров-нефрологов Северо-Запада России, проф. А.В. Папаян избран ее президентом. После его смерти учениками и последователями, представителями 8 регионов страны учреждена и работает Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна (2003).

Альберт Вазгенович Папаян в течение многих лет вел большую научно-общественную работу как член Всероссийской проблемной комиссии по нефрологии, член проблемной комиссии «Болезни почек у детей» научного совета РАМН, президент Ассоциации педиатров-нефрологов Северо-Запада России, вице президент МОО «Творческое объединение детских нефрологов», член редколлегии БМЭ, журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Нефрология», главный внештатный детский нефролог Ленинграда/Санкт-Петербурга, член специализированного ученого совета по защите докторских и кандидатских диссертаций в СПбГПМА. Профессор Альберт Вазгенович Папаян являлся активным участником и организатором российских и международных конгрессов, конференций педиатров, гематологов, нефрологов, членом Международной ассоциации педиатров-нефрологов и Всемирной ассоциации нефрологов.

Заслуги профессора А.В. Папаяна в деле развития отечественной педиатрии, подготовки научных и практических кадров были высоко оценены.

В 1983 году А.В. Папаян награжден орденом Дружбы народов, в 1996 году избран член-корреспондентом, в 1998 году — академиком РАЕН, в 1997 году удостоен звания «заслуженный деятель науки Российской Федерации», в 2001 году награжден серебряной медалью РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения».

Заслуженный деятель науки РФ, профессор Альберт Вазгенович Папаян вошел в историю как один из крупнейших российских ученых, внесших большой вклад в развитие отечественной науки и высшего медицинского образования, как педиатр, вернувший радость жизни тысячам больных детей, как педагог, воспитавший несколько поколений педиатров и педиатров-нефрологов страны. Традиции научной педиатрической и нефрологической школы заслуженного деятеля науки РФ проф. А.В. Папаяна бережно сохраняются и продолжают нами — его многочисленными учениками и последователями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Материалы конференции педиатров-нефрологов, урологов Северо-Западного федерального округа. «Посвящается 70-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ Альберта Вазгеновича Папаяна». Санкт-Петербург, 3 февраля 2006; 80. [Dedicated to the 70th anniversary of the honored worker of science of the Russian Federation Albert Vazgenovich Papayan (Conference proceedings). Saint Petersburg, 3 February 2006; 80. (In Russ).]
2. Леванович В.В., Савенкова Н.Д. Педиатрическая нефрологическая школа заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2008. — С. 9–18. [Levanovich VV, Savenkova ND. Pediatric Nephrology School of Honored Worker of Science, Academician of RAEN, Professor Albert Vazgenovich Papayan. Rukovodstvo dlja vrachej. Saint Petersburg: Levsha. Sankt-Peterburg. 2008;9-18. (In Russ).]
3. Леванович В.В., Савенкова Н.Д. Вклад заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна в развитие отечественной педиатрии // Педиатр. — 2011. — Т. 1. — С. 5–14. [Levanovich VV, Savenkova ND. Contribution Honored Scientist of the Russian Federation, Professor Albert Vaznenovich Papayan in the development of domestic Pediatrics. *Pediatr.* 2011;1:5-14 (In Russ).]
4. Савенкова Н.Д. Памяти учителя — заслуженного деятеля науки Российской Федерации Альберта Вазгеновича Папаяна // Нефрология. — 2011. — Т. 15(1). — С. 111–113. [Savenkova ND. In memory of the teacher — the honored worker of science of the Russian Federation Albert Vazgenovich Papayan. *Nefrologija.* 2011;15(1):111-113. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Надежда Дмитриевна Савенкова — зав. каф. факультетской педиатрии, д-р мед. наук, профессор. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru.

Карина Альбертовна Папаян — канд. мед. наук, доцент каф. факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru.

◆ Information about the authors

Nadezda D. Savenkova — Head of department Faculty pediatrics, MD, professor. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru.

Karina A. Papayan — MD, Assistant professor of department Faculty pediatrics. St Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА

© Э.Ф. Андреева, С.С. Арутюнян, Н.Д. Савенкова, Т.В. Карпова, О.В. Любимова, Е.А. Снежкова, В.Н. Барсукова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель: провести клиническое исследование детей и подростков с аутосомно-доминантным поликистозом почек, оценить начальные проявления поликистоза почек, в катамнезе изучить особенности течения, динамику роста кист и объема почек, ча-

стоту осложнений и особенности исхода заболевания в детском возрасте.

Материалы и методы: проведено обследование 98 пациентов (45 девочек и 53 мальчика) с аутосомно-доминантным поликистозом почек (АДПП) в воз-

расте от 3 месяцев до 18 лет (средний возраст на момент начала наблюдения составил $10,7 \pm 2,2$ года). Все пациенты проходили обследование в педиатрическом отделении № 1 СПбГПМУ в период с 2003 по 2015 г. На момент обнаружения почечных кист известен отягощенный семейный анамнез по АДПП из 98 у 89 (88,8%) пациентов. Длительность катамнестического наблюдения 86 пациентов от момента выявления кист в почках составила от 1 года до 9 лет (в среднем $5,1 \pm 0,6$ года). Объем исследования включал клинический, лабораторный, инструментальный методы — ультразвуковое исследование с определением объема почек (по методу С.В. Капустина, С.И. Пиманова, 1998) и компьютерную томографию органов брюшной полости и почек. Оценка функции почек: СКФ (по клиренсу эндогенного креатинина в пробе Реберга–Тареевой и расчетной формуле Schwartz), КОС крови, проба Зимницкого с последующей стратификацией тяжести хронической болезни почек (ХБП) по стадиям (классификация NKF-K/DOQI, 2002; Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др., 2012).

Результаты исследования обработаны при помощи программы Microsoft Excel XP for Windows XP — проведение автоматизированных табличных расчетов, прикладной программы STATISTICA 6,0 в среде Windows (фирма-производитель StatSoft Inc., USA) с использованием описательной статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Достоверными считали различия сравниваемых показателей при $p < 0,05$.

Результаты: у всех пациентов кисты выявлены при УЗИ почек. Средний возраст пациентов с АДПП на момент выявления кист в почках при УЗИ составил $7,57 \pm 1,27$ года. Из 98 у 22 (22,4%) пациентов — «очень раннее» выявление кист в почках (в возрасте до 18 месяцев), у 61 (62%) пациента — выявление кист в возрасте с 18 месяцев до 15 лет.

Из 98 у 10 (10,2%) пациентов обнаружены односторонние кисты при первом УЗИ, однако в катамнезе через 5 лет у всех пациентов кисты выявлены в обеих почках. При первом обнаружении почечных кист при УЗИ в возрасте старше 15 лет — в 100% случаев кисты двусторонние. Из 98 пациентов у 79 (81%) на момент первого выявления кисты единичные, к моменту катамнеза из 86 пациентов у 40 (47%) подтверждены множественные кисты в почках. На момент первого выявления кист в почках ($n = 98$) их минимальный размер составил в среднем $0,61 \pm 0,02$ см, максимальный — $1,82 \pm 0,2$ см, а на момент катамнестическо-

го исследования ($n = 86$) минимальный размер кист в почках составил в среднем $0,83 \pm 0,08$ см, максимальный — $2,87 \pm 0,4$ см ($p < 0,001$). Объем почек у пациентов с АДПП имеет непрерывный рост с возрастом. Статистически достоверные различия объема почек выявлены в возрасте старше 12 лет (объем левой почки $239,7 \pm 48,9$ см³; объем правой почки $179,6 \pm 31,4$ см³ ($n = 23$) при АДПП больше, чем у здоровых детей (объем левой почки $106,1 \pm 5,1$ см³; объем правой почки $98,9 \pm 6,0$ см³ ($n = 25$), по данным С.С. Аль-Хатиба, 2006) ($p < 0,05$).

Частота выявления внепочечного расположения кист у пациентов с АДПП зависит от метода исследования; так, при УЗИ органов брюшной полости кисты печени подтверждены из 98 в 1 (1,02%) случае, а при КТ органов брюшной полости у той же группы пациентов — в 8 случаях (8,2%).

Синдром артериальной гипертензии установлен из 98 у 26 (26,5%) пациентов, средний возраст на момент выявления артериальной гипертензии $14,4 \pm 0,8$ года. У пациентов с артериальной гипертензией максимальный размер кист почек достоверно больше ($3,75 \pm 0,73$ см), чем у детей без артериальной гипертензии ($2,4 \pm 0,16$ см) ($p < 0,05$). Среди детей с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии не выявлено достоверных различий СКФ по клиренсу эндогенного креатинина ($96,7 \pm 9,8$ мл/мин/1,73 м² и $117,4 \pm 9,2$ мл/мин/1,73 м² соответственно) и по формуле Schwartz ($120,2 \pm 9,7$ мл/мин/1,73 м² и $122,0 \pm 5,2$ мл/мин/1,73 м²) ($p > 0,05$).

У 30 (31%) пациентов (10 мальчиков и 20 девочек) течение АДПП осложнилось пиелонефритом в возрасте от 1 месяца до 15 лет (в среднем в возрасте $9,5 \pm 0,7$ года). Из 30 пациентов с АДПП у 18 (60%) пиелонефрит имел часто рецидивирующее течение. Среди детей с пиелонефритом и без пиелонефрита не выявлено достоверных различий СКФ по клиренсу эндогенного креатинина ($99,4 \pm 5,0$ л/мин/1,73 м² и $120,0 \pm 8,8$ мл/мин/1,73 м² соответственно) и по формуле Schwartz ($117,2 \pm 6,4$ мл/мин/1,73 м² и $128,2 \pm 3,3$ мл/мин/1,73 м²) ($p > 0,05$).

Из 98 у 2 пациентов (2,04%) с АДПП диагностирован мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

В связи с выраженным болевым синдромом и синдромом артериальной гипертензии проведена пункция крупных почечных кист у 2 пациентов в возрасте 15 лет (размер кист 5,2 и 6,5 см), в катамнезе через 3 года после пункции диаметр крупных кист у них составил 3,5 и 3,7 см соответственно, что подтверждает непрерывный рост кист в почках.

Из 98 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет (средний возраст на момент катамнеза $15,2 \pm 0,6$ года) у 93 (94,9%) установлена CI стадия ХБП, у 3 (3,1%) —

СII стадия ХБП, у 2 (2%) — СIII стадия ХБП. Летальных исходов у пациентов с АДПП до 18 лет не зарегистрировано.

Заключение: у большинства пациентов с АДПП кисты в почках выявляют в возрасте до 15 лет. С возрастом у пациентов с АДПП происходит непрерывный рост размера, количества кист, объема

почек с локализацией кист в обеих почках у всех пациентов. Частота выявления внепочечного расположения кист при использовании КТ выше, чем при УЗИ. Частота выявления синдрома артериальной гипертензии составила 26,5%. Максимальный размер кист достоверно выше у пациентов с синдромом артериальной гипертензии.

ОПЫТ РАБОТЫ НЕФРОУРОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ГБУЗ РДКБ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

© Р.З. Ахметшин, Г.М. Галиева

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Республика Башкортостан

ГБУЗ Республиканская детская клиническая больница (далее — РДКБ) г. Уфы является центром оказания специализированной и высокотехнологичной помощи детям Республики Башкортостан (далее — РБ). На базе больницы функционирует Республиканский центр помощи детям с патологией мочеполовой системы (далее — центр). В составе центра: консультативный прием нефролога и уролога в поликлинике РДКБ. Диагностический комплекс РДКБ позволяет проводить эхографию с доплерографией, компьютерную и магнитно-резонансную томографии, рентгендиагностику, уродинамические исследования: урофлоуметрию, цистотометрию, профилометрию уретры; цистоскопию, цистоуретроскопию.

В нефрологическом отделении ежегодно получают стационарное лечение до 1000 больных, более 50% из них — дети с гломерулонефритами и гломерулопатиями. Обязателен при обследовании нефрологических больных иммунологический мониторинг с проведением тестов экспресс-диагностики. Биопсия почек проведена у 320 пациентов. При исследовании биоптата почки используются антисыворотки к иммуноглобулинам А, G, М, компонентам комплемента C3 и C1q. Всего проведено 320 биопсий почек, в том числе с проведе-

нием иммунофлюоресценции — 199. В отделении диализа осуществляется заместительная почечная терапия с применением гемо- и перитонеального диализа больных с острой и хронической почечной недостаточностью. В отделении урологии пациенты получают пересадку почек, проводятся пластика лоханочно-мочеточникового сегмента при гидронефрозе, в том числе лапароскопическая; уретероцисто-неостомия; эндоскопическая коррекция рефлюкса с использованием биodeградируемых и неадсорбируемых материалов; эндоскопическое рассечение клапана задней уретры, одномоментная пластика мочеиспускательного канала при гипоспадии. Проведено 49 успешных пересадок почек детям, из них 20 родственных. Ежегодно более 350 пациентов получают высокотехнологичную медицинскую помощь в отделениях центра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система оказания медицинской помощи в РБ гарантирует доступность и качество оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи детям с уронефрологической патологией на всех этапах, позволила улучшить результаты лечения, повысить качество жизни пациентов.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИТАМИН D-ДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ НА ДИАЛИЗЕ И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

© С.В. Байко¹, А.В. Сукало^{1, 2}

¹Кафедра детских болезней № 1 УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

²Национальная академия наук Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D не только является основным регулятором кальций-фосфорного метаболизма в организме человека, поддерживая адекватный остеогенез,

но и играет важную роль в регуляции дифференцировки и пролиферации клеток, выработке инсулина β-клетками поджелудочной железы, синтезе кателицидина макрофагами, обеспечивая оптималь-

ный иммунный ответ, угнетение синтеза ренина. Дефицит витамина D все чаще обнаруживают как у здоровых детей раннего, так и старшего возраста, но наиболее выраженный отмечается при различных хронических патологиях. Очень мало данных по распространенности дефицита витамина D у детей на гемодиализе (ГД), перитонеальном диализе (ПД) и после трансплантации почки (Тх).

Цель нашего исследования: оценить распространенность дефицита витамина D у детей, получающих заместительную почечную терапию (ГД, ПД, Тх), а также в преддиализные стадии хронической болезни почек (ХБП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Уровни общего 25-гидроксивитамина D ($25(\text{ОН})\text{D} = 25(\text{ОН})\text{D}_2 + 25(\text{ОН})\text{D}_3$) в сыворотке крови определены у 107 детей (68 мальчиков/39 девочек, возраст $12,5 \pm 4,8$ года). Все 107 пациентов разделены на группы: Тх — 53 пациента, ПД — 18, ГД — 24 и контрольная группа — 12 пациентов с ХБП 4–5-й стадий, не получающих диализ. Сезонные колебания уровней $25(\text{ОН})\text{D}$ оценены у 53 трансплантированных (независимая группа) и у 15 из 53 одних и тех же исследуемых прослежены эти изменения (зависимая группа), у 11 трансплантированных детей, не получавших препараты витамина D, определена динамика изменений обеспеченности организма витамином D через в среднем 2,1 года (зима 2012/13 г. и зима 2014/15 г.). Дефицит вита-

мина D определялся при уровне $25(\text{ОН})\text{D}$ менее 20 нг/мл и недостаточность при уровне 20–29 нг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни $25(\text{ОН})\text{D}$ в группах следующие (Ме (P_{25} ; P_{75}): Тх 16,8 (13,5; 24,8), ПД 13,8 (8; 15,8), ГД 17,4 (12,7; 22,3), ХБП 24,4 (17,5; 30,1) нг/мл ($p_{\text{ПД-ХБП}} < 0,05$). Количество пациентов с дефицитом и недостаточностью $25(\text{ОН})\text{D}$: трансплантированных 62,3 + 24,5 %, ПД 77,8 + 11,1 %, ГД 66,7 + 25 %, ХБП 33,3 + 41,7 %. Обнаружены сезонные колебания уровней $25(\text{ОН})\text{D}$ у трансплантированных детей как в независимой группе: май–октябрь 21,7 (16,6; 28,9) / ноябрь–апрель 14,3 (11,3; 16,2) ($p < 0,001$), так и в зависимой группе май–октябрь 28 (20,4; 38) / ноябрь–апрель 13,6 (11,6; 18,5) ($p < 0,01$). У трансплантированных детей уровни $25(\text{ОН})\text{D}$ значительно уменьшились со временем (через 2,1 года) с 15,3 (11,8; 18,5) до 10,8 (7,7; 14,1) нг/мл ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Дефицит и недостаточность витамина D широко распространена у детей, получающих заместительную почечную терапию методом ГД, ПД и методом трансплантации, более выраженные у пациентов, получающих перитонеальный диализ. Уровни $25(\text{ОН})\text{D}$ имеют сезонные вариации у детей, живущих с функционирующим почечным трансплантатом, достигая минимальных значений в зимний период.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И СЕКРЕЦИЯ ИНКРЕТИНА У ДЕТЕЙ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

© Е.В. Балботкина^{1,2}, А.С. Марина², А.А. Кузнецова^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет;

²Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

При исследовании особенностей водно-солевого обмена у детей с целиакией, проведенном в 2004 году, выявлены его нарушения в виде гипоосмии и склонности к гипонатриемии. Позднее показано участие глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в регуляции водного баланса у человека и экспериментальных животных (Марина и др., 2012, 2014). ГПП-1 является инкретином, секретируемым L-клетками подвздошной кишки в кровь и участвующими в регуляции углеводного обмена посредством глюкозозависимой секреции инсулина (Nadkarni et al., 2014). При целиакии поражаются те отделы кишечника, в которых локализована секреция ГПП-1 (Бельмер, 2003).

ЦЕЛЬ

Изучить функциональное состояние почек и секрецию ГПП-1 в условиях водной нагрузки (ВН) у детей при целиакии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 детей в возрасте от 10 до 18 лет, в том числе 11 — с целиакией. Обследуемым давали ВН в объеме 1 % от массы тела. До и после ВН собирали пробы мочи и крови. Определяли концентрацию креатинина и осмоляльность сыворотки крови. Уровень ГПП-1 в плазме крови измеряли методом иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диурез, клиренс осмотически активных веществ и осмотически свободной воды при целиакии в ночных пробах мочи не отличались от показателей здоровых детей (ЗД) ($p > 0,05$). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при целиакии была ниже (92 ± 4 мл/мин), чем у ЗД (116 ± 6 мл/мин, $p < 0,05$), но оставалась в пределах нормы. После ВН СКФ при целиакии не отличалась от таковой у ЗД ($p > 0,05$). Отмечено, что у ЗД чем ниже осмоляльность мочи в контрольном периоде, тем более выраженное ее снижение после ВН ($r = 0,57$, $p < 0,05$), у пациентов с целиакией — способность почек к разведению не зависела от исходного состояния водного баланса ($r = 0,52$, $p > 0,05$). После ВН в обеих группах отмечался достоверный рост мочеотделения. Обследуемые с целиакией выделили $21 \pm 4\%$ от объема ВН, что в 2 раза меньше по сравнению с группой ЗД ($45 \pm 6\%$, $p < 0,05$). Это различие обусловлено

меньшей экскрецией осмотически свободной воды ($C_{H_2O}^C = 0,05 \pm 0,28$ мл/мин, $C_{H_2O}^{ЗД} = 1,42 \pm 0,44$ мл/мин, $p < 0,05$) у детей с целиакией. Базальный уровень ГПП-1 в плазме крови ($28,2 \pm 4,1$ пмоль/л — у ЗД и $30,6 \pm 6,1$ пмоль/л — при целиакии, $p > 0,05$), как и его прирост в ответ на ВН, одинаков в обеих группах.

ВЫВОДЫ

Таким образом, у детей с целиакией нарушена водовыделительная функция почек, но сохранена способность к секреции ГПП-1 в кровь в ответ на поступление воды в желудочно-кишечный тракт. Возможно, причинами для этого являются: нарушение взаимодействия ГПП-1 с рецептором в почке или избыточная продукция вазопрессина.

Работа выполнена при поддержке гранта РФ № 14-15-00730.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

© А.А. Вялкова, Е.В. Савельева, Е.П. Кулагина, М.А. Белова

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург

Цель: определить ранние маркеры поражения почек у детей с сахарным диабетом I типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-параклиническое обследование 102 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с сахарным диабетом (СД) I типа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлена взаимосвязь гиперлептинемии с нарушением углеводного, липидного обмена, количеством микрососудистых осложнений и частотой развития диабетической нефропатии (ДН), которая выявлена у 26,3 % детей с СД I типа.

Установлена прямая корреляция между уровнем сывороточного лептина и частотой развития ДН у пациентов с диабетической нефропатией, находившихся в микроальбуминурической (III) стадии. У всех больных с патологией почек при СД I типа выявлена гиперлептинемия ($5,32 \pm 3,16$ нг/мл), тогда как у пациентов с СД без патологии почек уровень сывороточного лептина был достоверно ниже ($2,73 \pm 1,35$ нг/мл, $p < 0,05$) и не отличался от уровня здоровых детей. Доказано, что повышение уровня сывороточного лептина у детей с СД I типа зависит от тяжести заболевания и является клиническим предиктором ДН.

Изменение концентрации сывороточного инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИФР-1) у детей с ДН связано с показателями ренального поражения и может использоваться в качестве раннего маркера доклинической стадии ДН.

При сравнительном анализе показателей цитокинового статуса выявлены достоверные различия уровня цитокинов в сыворотке крови и моче у пациентов с СД I типа с патологией почек и без патологии почек, $p < 0,05$. Установлено, что у пациентов с поражением почек при СД I типа сывороточный уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 достоверно выше, чем у пациентов без патологии почек, $p < 0,05$.

В группе детей с ДН при увеличении сывороточного уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6 достоверно возрастает частота осложнений: катаракты ($r = 0,95$), нейропатии ($r = 0,51$). Установлена зависимость уровня сывороточного ИЛ-1 β и ИЛ-6 от компенсации углеводного обмена: при декомпенсации СД I типа (гликированный гемоглобин более 10%) уровень показателей повышается ($r = 0,71$ и $0,82$). Уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 в моче у больных с сахарным диабетом I типа с патологией почек достоверно выше ($41,48 \pm 12,18$ пг/мл и $6,3 \pm 2,91$ пг/мл соответственно) по сравнению с пациентами без патологии почек ($26,19 \pm 13,2$ пг/мл и $1,6 \pm 0,7$ пг/мл соответственно), $p < 0,05$.

У пациентов с диабетической нефропатией происходит нарастание содержания ИЛ-1 β мочи с увеличением длительности сахарного диабета. Так, при стаже заболевания более 5 лет уровень ИЛ-1 β мочи составляет 26,1 пг/мл, а при стаже более 10 лет — 64,6 пг/мл ($p < 0,05$). При анализе корреляции между концентрацией ИЛ-6 мочи и стажем сахарного диабета установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с патологией почек ($r = -0,75$) и без патологии почек ($r = -0,42$).

У детей с патологией почек при СД I типа наблюдается повышение уровней органоспецифических ферментов нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче, что свидетельствует о повреждении эпителия проксимальных канальцев. Данные изменения выявляются до развития микроальбуминурии и являются ранним маркером поражения почек. Определение активности γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) в моче обладает невысокой диагностической чувствительностью для ранней диагностики ДН.

При СД значение pH мочи достоверно снижено и не отличалось в группах с нормоальбуминурией и МАУ. В группе с нормоальбуминурией концентрация аммонийных солей, отнесенная к 1 ммоль креатинина, была повышена по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации аммиониогенеза. У больных с МАУ все показатели

аммиониогенеза значимо не отличались от уровня в контрольной группе, что указывает на ограниченные способности к активации аммиониогенеза в условиях кислотной нагрузки и свидетельствует о нарушении синтетической и секреторной способности канальцев.

ВЫВОДЫ

1. Патология почек при сахарном диабете I типа у детей формируется на фоне нарушений углеводного и липидного обмена, изменений внутрипочечной гемодинамики, гиперлептинемии и инфицированности мочевой системы патогенной урофлорой.
2. Снижение уровня сывороточного инсулиноподобного фактора роста — 1, повышение показателей интерлейкина-6 и интерлейкина-1 β в сыворотке крови и моче у детей с сахарным диабетом I типа взаимосвязаны с тяжестью и длительностью заболевания и являются дополнительными критериями диагностики ренального поражения.
3. Гиперлептинемия; снижение уровня ИФР-1 в сыворотке крови; повышение уровня органоспецифических ферментов нейтральной α -глюкозидазы и L-аланинаминопептидазы в моче; повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-1 β в сыворотке крови и моче является маркером ранней диагностики ренального поражения у больных СД I типа (предиктор развития ДН).

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

© А.А. Вялкова, Е.В. Гунькова, В.В. Тырсин, С.А. Дребнева

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) — наиболее распространенный вариант тромботической микроангиопатии (ТМА), характеризующийся: микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, острой почечной недостаточностью (ОПН).

У 25% детей после перенесенного ГУС отмечаются признаки необратимых структурных изменений и нарушение функции почек (снижение клубочковой фильтрации и показателей тубулярной функции), артериальной гипертензии, протеинурии и формирования хронической болезни почек (ХБП). ХПН в отдаленном анамнезе развивается в 10–25% случаев ГУС.

В настоящее время недостаточно литературных данных о региональных особенностях ГУС у детей, отсутствуют сведения об эпидемиологической

характеристике данной патологии в Оренбургском регионе.

Цель настоящего исследования: определить эпидемиологические особенности гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области.

Методы исследования: проведен анализ частоты, структуры и клинико-параклинических показателей ГУС у детей Оренбургской области на основе проспективного наблюдения пациентов и ретроспективного анализа историй болезни детей с ГУС за период 2000–2015 гг.

Результаты: по данным госпитализированной заболеваемости за период с 2000 по 2015 г. в Оренбургской области зарегистрирован 51 случай ГУС у детей в возрасте от 3 месяцев до 13 лет (на момент заболевания). В 98% случаев диагностирован типичный диарей-ассоциированный ГУС ($p < 0,001$).

За период 2000–2015 гг. выявлен рост частоты ГУС у детей Оренбургской области: так в 2000–2006 гг. ежегодно регистрировалось по 1 случаю ГУС (6 случаев); с 2007 г. отмечается ежегодный прирост числа пациентов с ГУС в Оренбургской области: по 3–11 случаев в год (с 2007 по 2015 г. — 45 случаев). Пик заболеваемости ГУС отмечается в весенне-летний период (9 случаев зарегистрировано в мае–июне).

В структуре заболеваемости преобладают дети грудного (17,6%) и раннего (64,7%) возраста, чаще (53%) девочки (27) по сравнению с мальчиками (47%, $p < 0,05$).

При анализе анамнестических данных, клинико-лабораторных-функциональных показателей ГУС установлено, что в продромальном периоде у 98% пациентов развитию заболевания предшествовал эпизод диареи, у 40% детей — с примесью крови в стуле. У 70,6% детей отмечалась рвота, у 62,7% — повышение температуры тела.

Клиническими признаками ГУС в период разгара у всех детей помимо симптомов острой почечной недостаточности (олигурия, анурия, азотемия, гипергидратация) развилась гемолитическая анемия с присутствием в мазке шизоцитов и тромбоцитопения. У большинства пациентов с ГУС (90% случаев) анемия была тяжелой степени с симптомами гипоксемии, что требовало трансфузии эритроцитарной массы. Развитие олигурии (62,8%) и анурической стадии ОПН (37,2%) сочеталось с симптомами электролитных расстройств, некорригуемой гипергидратации, реже — артериальной гипертензии, требующих заместительной почечной терапии (ЗПТ).

39 (76,5%) пациентам была показана ЗПТ (гемодиализ, перитонеальный диализ). Гемодиализ проведен в 56,4% ($n = 22$) детям; перитонеальный диализ выполнен двум детям (5,1%); сочетание гемодиализа и перитонеального диализа проведено 13 детям (33,3%); в 5,1% ($n = 2$) случаев гемодиализ комбинировали с плазмаферезом. У остальных 12 (23,5%) детей ОПН купировалась без ЗПТ.

Динамика купирования ОПН (олигурии и анурии) у детей была различной: у 56,2% пациентов с ГУС олигурия купировалась в течение 7 дней. Длительность олигурии — до 2 недель наблюдалась у 25% детей. У 1 (3,1%) ребенка олигурическая стадия ОПН сохранялась более 1 месяца.

У 57,9% детей анурия купировалась в течение второй недели ОПН. У 21% детей длительность

анурии составила — до 7 дней. У 1 ребенка (5,3%) анурия длилась более 1 месяца.

Экстрауренальные проявления развились в период разгара ГУС в виде поражения центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы. Наиболее частыми проявлениями вовлечения нервной системы были: нарушения сознания (32,4% детей), судороги (23,5% детей), реже (5,6% случаев) — острое нарушение мозгового кровообращения (по данным магнитно-резонансной томографии).

Изменения гастроинтестинальной системы проявлялись поражением печени (60%) в виде гепатомегалии, повышения уровня печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ), некупируемой гипергликемии как симптома панкреонекроза (данные аутопсии одного ребенка). Сердечно-сосудистые осложнения встречались редко (1%) в виде ишемии миокарда и аритмии. У 15,7% детей выявлено повышение артериального давления (в результате гипervолемии, которая купировалась вместе с ОПН). У 8 детей (15,7%) на фоне общего тяжелого состояния развилась дыхательная недостаточность, требующая проведения искусственной вентиляции легких.

У 19 (37,2%) пациентов ГУС осложнился синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который сочетался с кожным геморрагическим синдромом, желудочным кровотечением.

Летальность при ГУС в Оренбургской области за период с 2000 по 2015 г. составила 6 случаев (11,8%). У 15 (29,4%) детей, перенесших ГУС, сформировалась хроническая болезнь почек (ХБП): 1-я стадия ХБП — у 3 детей (20%); 2-я стадия ХБП — у 10 детей (66,6%); 3-я стадия ХБП — у 2 детей (13,4%).

Таким образом, за период с 2000 по 2015 г. в Оренбургской области наблюдается рост заболеваемости ГУС у детей и преобладание пациентов грудного и раннего возраста. Неблагоприятный прогноз по исходам ГУС требует настороженности врачей всех специальностей, своевременной диагностики ГУС с ранним выявлением первых признаков заболевания и направлением пациента в специализированный стационар 3-го уровня с оказанием высококвалифицированной медицинской помощи (ЗПТ, ИВЛ). Учитывая исходы ГУС с формированием ХБП у 29,4% пациентов, дети, перенесшие ГУС, нуждаются в длительном наблюдении педиатра-нефролога с проведением мониторинга комплекса показателей ХБП.

СВЯЗЬ ЭКСКРЕЦИИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ С ПАРАМЕТРАМИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

© П.Р. Горбачевский

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ), увеличение распространенности которой среди детского населения констатируется в последние годы, характеризуется множеством вариантов метаболических нарушений, приводящих к формированию различных типов почечных камней. Считают, что урикозурия может служить критерием повреждения конечных отделов канальцев почек.

Целью данного исследования являлось изучение экскреции мочевой кислоты в зависимости от индекса массы тела пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 36 пациентов с мочекаменной болезнью и 100 соматически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Диагноз МКБ подтвержден при стационарном обследовании. Средний возраст составил 12 (3,0–17,0) лет, по полу достоверных различий не выявлено (мальчиков — 16, девочек — 20, $p > 0,05$). Оценка статуса питания проведена по величине интегрального показателя, характеризующего соответствие энергетической ценности рациона энергетическим затратам. Использован объективный массо-ростовой показатель — индекс Quetelet A (индекс Кетле, индекс массы тела (ИМТ)). Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (WHO, 1997) по его величине различают нормальное питание, избыточную массу тела, ожирение и недо-

статочность питания. Всем пациентам выполнен биохимический анализ мочи с определением содержания мочевой кислоты. Полученный цифровой материал обрабатывался методом непараметрической статистики с применением программы Statistica 6,0, в описательной статистике для каждого показателя определяли значение медианы и интерквартильные размахи (25 и 75 процентиля).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ зависимости показателей экскреции с мочой мочевой кислоты от величины ИМТ выявил статистически значимые различия. Средний суточный уровень экскреции мочевой кислоты у детей с МКБ $2,83 \pm 0,10$ с избытком массы тела, равный $2,40 \pm 0,10$ ммоль/сут, достоверно выше ($p = 0,018$) относительно этого показателя у детей с дефицитом массы тела ($2,13 \pm 0,11$ ммоль/сут) и с нормальными значениями ИМТ ($2,11 \pm 0,04$ ммоль/сут).

ВЫВОДЫ

Мочевая кислота является нуклеатором роста оксалатного камня, и увеличение ее экскреции способствует реализации оксалатно-кальцевой кристаллурии. Исходя из этого, достоверно более высокие значения ее экскреции у детей с избыточным питанием позволяют предположить возможность причисления этих детей к группе повышенного риска формирования метаболических нарушений в почках.

ПЕРСПЕКТИВЫ МАЛОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

© В.Г. Григорьев, А.И. Осипов, С.А. Сарычев, М.И. Комиссаров, И.Ю. Алешин, М.П. Агеносов, Ж.Р. Рихсибоев

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: оценить эффективность и перспективы развития малоинвазивных вмешательств у детей с мочекаменной болезнью (МКБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении урологии СПбГПМУ в течение 2012–2014 гг. пролечились 60 детей с конкремента-

ми верхних мочевыводящих путей, резистентных к консервативному лечению (2% больных среди другой урологической патологии). У 45 пациентов выявлены камни в почках, у 15 — в мочеточниках. Возраст больных МКБ колебался от 2 до 17 лет (средний — 8 лет). У 13 детей выполнена чрескожная пункционная нефролитолапаксия, у 20 — дис-

танционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ). У 4 детей применены оба метода камнедробления. После хирургического лечения все пациенты получали профилактическое лечение МКБ с учетом характера кристаллурии или анализа удаленного конкремента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хорошие результаты (полное удаление конкрементов) зафиксированы у 8 из 15 пациентов после нефролитолапаксии и у 12 из 20 после ДУВЛ. Во всех других случаях результаты оказались удовлетворительными (сохранились мочекаменные фрагменты размером не более 5 мм, не нарушающие уродинамику верхних мочевыводящих путей). Во всех случаях комбинированного лечения были достигнуты положительные результаты. Всем пациентам удалось избежать «открытой» хирургической операции. Жизнеугрожающих осложнений (кровотечения, тяжелых обострений пиелонефрита)

не отмечено. Течение послеоперационного периода оценено как гладкое у всех детей. Рецидив камнеобразования зафиксирован у 1 ребенка на фоне тяжелой соматической патологии. В 11 случаях проведен рентгенофазный анализ удаленных фрагментов. Оксалатно-кальциевые конкременты выявлены в 6 случаях, струвиты — в 4, и у одного ребенка диагностирован цистиновый камень.

ВЫВОДЫ

Ввиду малой инвазивности и хорошей переносимости пункционная нефролитолапаксия и ДУВЛ при камнях верхних мочевых путей являются перспективной альтернативой традиционным «открытым» операциям у детей всех возрастных групп. При условии адекватного технического оснащения детского стационара мировые стандарты лечения МКБ, отработанные во взрослой практике, могут эффективно использоваться в педиатрии.

ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

© О.П. Григорьева, Н.Д. Савенкова, М.Э. Лозовская

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель: изучить особенности течения туберкулеза почек у детей, зарегистрированного в г. Санкт-Петербурге за период с 2003 по 2013 г.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

За период 2003–2013 гг. зарегистрирован туберкулез почек у 5 пациентов, из них девочек — 3, мальчиков — 2. Возраст детей на момент выявления нефротуберкулеза составил 6 лет, 6 лет, 6 лет, 8 лет, 11 лет. Из 5 детей четверо вакцинированы BCG в родильном доме, одна девочка не привита вакциной BCG в связи с тяжелой врожденной патологией почек. У двух детей туберкулез почек выявлен в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, трое пациентов инфицированы микобактериями туберкулеза с прошлых лет, из них со слабopоложительной монотонной чувствительностью — 1, с волнообразной чувствительностью и нарастанием за год до выявления заболевания — 1, сомнительный характер пробы Манту — 1. По данным рентгено-томографического исследования органов грудной клетки у 3 детей патологических изменений не выявлено; у 2 пациентов выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, бронхопульмональных групп с двух сторон (у 1 в фазе инфильтрации (малая форма); у 1 в фазе кальцинации, без признаков активности). Материально-бытовые ус-

ловия детей удовлетворительные, туберкулезный контакт не выявлен. При первичном привлечении в туберкулезный диспансер туберкулез почек выявлен у 4 детей, при повторном обследовании у одной пациентки. Комплексное обследование детей с подтверждением диагноза туберкулеза паренхимы почек и специфическое лечение проведено в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За последние 10 лет (с 2003 по 2013 год) зарегистрировано 5 случаев заболевания (2003, 2004, 2007, 2008), с 2009 по 2013 год случаев туберкулеза почек не выявлено. Проведенный анализ выявил низкие показатели заболеваемости туберкулезом почек детей г. Санкт-Петербурга с 2003 по 2013 г.: 0,32; 0,17; 0; 0; 0,18; 0,19; 0; 0; 0; 0 на 100 тыс. детского населения соответственно. Сравнительное исследование заболеваемости туберкулезом почек детей (0–14 лет) на 100 000 детского населения в г. Санкт-Петербурге с 2006 по 2011 г. (0; 0,18; 0,19; 0; 0; 0 соответственно) достоверно ниже, чем по Российской Федерации (0,426; 0,402; 0,264; 0,168; 0,240; 0,164 соответственно).

У 4 детей с туберкулезом почек, вакцинированных BCG, выявлено асимптомное и малосимптомное течение нефротуберкулеза, отсутствие выраженных

симптомов интоксикации, лихорадки, дизурических явлений, болей в пояснице. В анализах мочи у двоих детей выявлены скудные изменения (микрогематурия, незначительная лейкоцитурия). Выраженная стойкая лейкоцитурия наблюдалась у одного ребенка (при тяжелой врожденной аномалии органов мочевой системы, вторичном пиелонефрите). У 4 детей отмечено постепенное начало заболевания, признаки туберкулезной интоксикации (3), микрополиадения (3), субфебрилитет (1), дизурические явления (1), микрогематурия (5), микропротеинурия (4), абактериальная лейкоцитурия (3), гипостенурия (4), кислая реакция мочи (5), скудный характер мочевого осадка (5), посев мочи на МБТ «положительно» (5), лейкоцитоз (1), лимфоцитоз (2), ускорение СОЭ (3), повышение уровня трансаминаз на фоне специфического лечения при отсутствии маркеров вирусного гепатита (1). Функция почек сохранна у 4 детей с туберкулезом почек, скорость клубочковой фильтрации по расчетной формуле Schwartz от 98 до 116 мл/мин. У девочки с экстрофией мочевого пузыря, двусторонним рефлексирующим уретерогидронефрозом, обструктивным пиелонефритом со значительной лейкоцитурией с рождения, без вакцинации BCG, диагностирован туберкулез почек в 11 лет, ХБП С₁ — в 16 лет. Дети с туберкулезом почек получили основной курс специфической терапии. Переносимость лечения удовлетворительная. В результате терапии достигнуто клиническое выздоровление, дети сняты с диспансерного учета. У мальчика, перенесшего туберкулез почек, в 9 лет

по УЗИ выявлен кальцинат почечной паренхимы справа. Обызвествленный сосочек правой почки диаметром 7 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость туберкулезом почек у детей (от 0 до 14 лет) с 2006 по 2011 год в городе Санкт-Петербурге (2006 (0), 2007 (0,18), 2008 (0,19), 2009 (0), 2010 (0), 2011 (0) на 100 тыс. детского населения (достоверно ниже заболеваемости по Российской Федерации (2006 (0/0,426), 2007 (0,18/0,402), 2008 (0,19/0,264), 2009 (0/0,168), 2010 (0/0,240), 2011 (0/0,164) соответственно). С 2009 по 2013 годы в городе Санкт-Петербурге не зарегистрировано случаев туберкулеза почек у детей от 0 до 14 лет.

Туберкулез почек у 5 детей классифицирован как туберкулез паренхимы, из 5 у 4 детей, вакцинированных BCG, характеризовался постепенным началом, без длительного субфебрилитета, скудным мочевым синдромом с микрогематурией и/или микропротеинурией, абактериальной лейкоцитурией, специфической МБТ + бактериурией, сохранной функцией почек, исходом в клиническое выздоровление в результате специфической терапии; у одной пациентки, не вакцинированной BCG, с хирургической коррекцией экстрофии мочевого пузыря, двусторонним рефлексирующим уретерогидронефрозом и обструктивным пиелонефритом, характеризовался значительной лейкоцитурией, МБТ + бактериурией в 11 лет, формированием ХБП I в 16 лет.

ВРОЖДЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

© И.Р. Егорова², Л.А. Ермолаева¹, Я.А. Мунхалова¹, М.В. Ханды¹

¹ Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, г. Якутск;

² Якутский научный центр комплексных медицинских проблем

Целью данной работы являлось установление структуры врожденных пороков развития органов мочевой системы (ОМС) у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено изучение 588 историй болезни детей с врожденной патологией мочевой системы за 2012–2014 гг. Группу обследованных детей составили 189 (32,1%) детей от 1 мес. до 1 года, 98 (16,7%) детей от 1 года до 3 лет и 301 (51,2%) ребенок старше 3 лет. Среди них 245 (41,7%) девочек и 343 (58,3%) мальчика. В составе госпитализированных детей 328 (55,7%) детей из Якутска и 260 (44,2%) — сельских. Среди сельских детей наибольшее количество детей из Хангаласского (12%)

и Мирнинского (7,7%) районов. По национальному составу среди обследованных 361 якут, 198 русских и 29 детей других национальностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ историй болезни показал, что за изучаемый период времени обследовано 479 детей с изолированными и 109 детей с сочетанными врожденными пороками развития органов мочевой системы. В структуре изолированных пороков ОМС преобладают пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — 34,4% и гидронефроз — 35,7%, а расширение чашечно-лоханочной системы (пиелозектазия, каликозектазия) составило 7,7% случаев. При этом ПМР в 37%, а гидронефроз в 4%

случаев имел двустороннюю локализацию. Кроме изолированных пороков мочевой системы у детей выявлены сочетанные пороки. Чаще среди них встречался уретерогидронефроз (26,6%) и сочетание ПМР с гидронефрозом (6,4%) и гипоплазией почки (4,6%). В целом за 2012–2014 гг. отмечается увеличение общего количества пороков ОМС у детей в 1,3–1,4 раза (от 29 до 41%). Вторично-хронический пиелонефрит диагностирован у 423 (72%) пациентов. Развитие осложнений вторичного хронического пиелонефрита констатировано у 24 детей (5,6%): сморщивание почек — у 6 (25%), хроническая почечная недостаточность (1-й и 3-й ст.) — у 2

(8,3%) и нефроэктомия — у 16 (66,7%) (по поводу гидронефроза — 12 и ПМР — 4).

ВЫВОДЫ

Таким образом, в структуре пороков развития ОМС у детей преобладают пузырно-мочеточниковый рефлюкс (34,4%), гидронефроз (35,7%), а также сочетанные пороки: уретерогидронефроз (26,6%), ПМР с гидронефрозом (6,4%), ПМР с гипоплазией почки (4,6%). Развитие мочевой инфекции при пороках развития мочевой системы регистрируется в 72%, а осложнения — в 5,6% случаев.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИСМОРФИЗМА ЭРИТРОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ ФАЗОВО-КОНТРАСТНОЙ МИКРОСКОПИИ, pH, ОСМОЛЯРНОСТИ МОЧИ У ДЕТЕЙ С ГЕМАТУРИЕЙ

© Г.Е. Зайденварг

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Актуальность: гематурия у детей — это общая клиническая проблема, актуальность которой обусловлена многообразием причин развития гематурии при врожденных, приобретенных, наследственных заболеваниях почек и мочевыводящих путей, трудностью их диагностики. Предметом обсуждения остается вопрос диагностической значимости спектра морфологических изменений эритроцитов (дисморфизма), определяемых с помощью ФКМ мочи, при гематурии различного генеза. Различные значения pH, осмолярности мочи определяют частоту и морфологический тип гломерулярных форм эритроцитов при ФКМ и электронной микроскопии.

Цель: изучение морфологических изменений эритроцитов с помощью ФКМ, pH, осмолярности мочи у детей с гематурией различного генеза.

Пациенты и методы: исследовано 220 образцов мочи у 180 пациентов с гематурией различного генеза в возрасте от 1 года до 15 лет. Учитывая поставленные цели и задачи, пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — 62 пациента с гломерулярной гематурией, 2-я группа — 81 пациент с негломерулярной гематурией, 3-я группа — 17 пациентов со смешанной гематурией, 4-я группа — 20 пациентов с гематурией неясной этиологии.

Диагностика гематурии осуществлялась на основании общепринятых международных критериев: обнаружение эритроцитов свыше 5 в поле зрения микроскопа при исследовании утренней порции мочи. Исследовался мочевой осадок центрифугированной утренней порции мочи.

Результаты исследования мочи с помощью ФКМ оценивались по морфологической классификации эритроцитов, предложенной Y. Kitamoto et al. (1992). Считали, что обнаружение G1 гломерулярных клеток в более 5–10% является маркером клубочковой гематурии. pH мочи определялась индикаторной диагностической тест-полоской. Осморегулирующая функция почек оценивалась методом криоскопии на миллиосмометре.

Результаты: подтверждена высокая информативность метода фазово-контрастной микроскопии и оценки дисморфизма эритроцитов с определением G1 гломерулярных клеток для диагностики гломерулярной и негломерулярной гематурии у детей. У детей с гломерулярной гематурией выявлены достоверные различия между процентом дисморфных эритроцитов, значениями pH, осмолярности мочи в сравнении с группой детей, имевших негломерулярную и смешанную гематурию. У детей с гломерулярной гематурией установлена достоверная обратная корреляционная связь между процентом G1 клеток и pH мочи, т. е. высокий процент дисморфных эритроцитов коррелировал с пониженной pH мочи. У детей с гломерулярной гематурией установлена достоверная корреляционная положительная связь между процентом выявления G1 гломерулярных клеток и осмолярностью мочи, т. е. высокий процент дисморфных эритроцитов коррелировал с повышенной осмолярностью мочи. Обнаруженные у детей с гломерулярной гематурией достоверные обратные корреляционные связи между

пропорциями G1 гломерулярных клеток и pH, положительные корреляционные связи между пропорциями G1 гломерулярных клеток и осмолярностью мочи свидетельствуют о влиянии осмолярности и pH мочи на формирование морфологических изменений эритроцитов, важной роли в патогенезе дисморфии эритроцитов ренального канальцевого процесса ацидификации и концентрирования мочи.

У детей с негломерулярной гематурией выявлена обратная корреляционная связь между низким процентом G1 гломерулярных клеток и повышенной pH и отсутствие корреляционной связи между пропорциями G1 гломерулярных клеток и осмолярностью мочи.

У детей с гематурией смешанного типа выявлена умеренная положительная корреляционная связь между процентом G1 гломерулярных клеток и осмолярностью мочи, т. е. средний процент G1 гло-

мерулярных клеток положительно коррелировал со средними значениями осмолярности мочи.

У детей с гломерулярной гематурией определяемая при ФКМ дисморфия сочетается с эритроцитарными цилиндрами в 90 % случаев.

Заключение. В результате проведенного исследования установлена достаточно высокая диагностическая значимость ФКМ мочи для определения этиологии гематурии как первого скринингового метода. Анализ результатов работы показал, что метод ФКМ мочи с определением пропорций G1 гломерулярных клеток может быть широко использован в детских нефрологических диагностических центрах, отделениях в качестве первого информативного, доступного, надежного скрининг-метода, что позволит поставить предварительный диагноз и определить тактику дальнейшего обследования.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЕГЕТАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОСТОЯНИЯ УРОДИНАМИКИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ ПОЛИСИМПТОМНОМ ЭНУРЕЗЕ У ДЕТЕЙ

© Е.С. Застело, О.В. Халецкая

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Цель: оценить особенности вегетативного гомеостаза у детей с первичным полисимптомным энурезом (ППЭ) в зависимости от уродинамики нижних мочевых путей.

Материалы и методы: исследование проводилось на кафедре госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «НижеГМА» МЗ РФ в период с 2012 по 2014 г. Под наблюдением находились 39 детей в возрасте от 5 до 12 лет, страдающих ППЭ с частотой не менее 3 раз в месяц и длительностью не менее 3 последовательных месяцев. Критерии исключения из исследования: наличие пороков развития органов мочевой системы, требующих хирургической коррекции; дети с острым течением инфекции мочевой системы; почечная недостаточность любой этиологии; дети с хронической соматической патологией в стадии обострения; дети с эндокринными заболеваниями; дети с органической патологией центральной и периферической нервной системы и с психическими заболеваниями. Всем детям проводилась урофлоуметрия ($n = 39$) для оценки функции мочевого пузыря и кардиоинтервалография (КИГ) в состоянии покоя и в ортостазе. Контрольную группу составили 39 здоровых детей в возрасте от 7 до 10 лет. Анализ электрокардиограмм производился при помощи программы анализа variability ритма сердца

«Поли-Спектр-Ритм». Изменения со стороны медленных волн (LF) свидетельствуют об активности симпатической, быстрых (HF) — парасимпатической нервной системы. Обработка полученных результатов осуществлялась методами непараметрической статистики (Крускал–Уоллис) с помощью прикладных пакетов анализа данных Microsoft Excel, лицензионных статистических программ Biostat. Статистические различия считались достоверными при значении $p < 0,05$. Все родители давали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты: в зависимости от состояния уродинамики нижних мочевых путей пациенты разделены на три группы: так, 51 % имели гиперрефлекторный, 33 % норморефлекторный и у 16 % зарегистрирован гипорефлекторный мочевой пузырь. При исследовании исходного вегетативного тонуса у пациентов с норморефлекторным мочевым пузырем преобладает эйтония (69,2%), при гиперрефлекторном мочевом пузыре — симпатикотония (70%), при гипорефлекторном мочевом пузыре — ваготония (83,3%). При проведении КИГ в исходном состоянии у пациентов с норморефлекторным мочевым пузырем показатели вегетативного гомеостаза оказались схожими с контрольной группой. После проведения клино-ортостатической пробы наблюдалась дизрегуляция,

которая характеризовалась как недостаточной активностью симпатического компонента, так и недостаточным снижением парасимпатических влияний.

У детей с гиперрефлекторным мочевым пузырем в исходном состоянии преобладали симпатикотонические влияния, достоверно возрастающие после нагрузки.

У пациентов с гипорефлекторным мочевым пузырем как на базальном уровне, так и после проведения нагрузочной пробы наблюдалось преобладание нейрогуморальных влияний, свидетель-

ствующих о глубоких нейрометаболических изменениях.

Выводы: исходный вегетативный тонус у детей с норморефлекторным мочевым пузырем соответствует эйтонии, при гиперрефлекторном — симпатикотонии, при гипорефлекторном — ваготонии. Вегетативная реактивность у детей с нормо- и гипорефлекторным мочевым пузырем представлена асимпатикотоническим вариантом, гиперрефлекторным — гиперсимпатикотоническим вариантом.

КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

© Л.Р. Имаева, З.М. Еникеева, Г.М. Галиева, Ф.З. Сакаева, Р.М. Хайрулина

Башкирский государственный медицинский университет;

Республиканская детская клиническая больница, г. Уфа, Республика Башкортостан

Гломерулонефриты относятся к социально значимым заболеваниям с учетом тяжести поражения почек и склонности к прогрессированию с исходом в хроническую почечную недостаточность.

Цель: изучить катамнез 85 детей для выяснения особенностей начала, течения, лечения и исхода острого гломерулонефрита.

Результаты: катамнестическое наблюдение 85 детей с острым гломерулонефритом (ОГН) проведено в течение 1–7 лет, 15 детей — до 1 года. Среди 15 детей нормализация анализов мочи, исчезновение клинических симптомов заболевания наступило у 5 (33,3%) через 3 месяца, у 10 (66,75%) — через 4–5 месяцев. Через 5 лет клинико-лабораторная ремиссия наблюдалась у 75 из 85 пациентов (88,25%). Затяжное течение гломерулонефрита наблюдалось в 2 (2,4%) случаях при минимальной активности ОГН.

У 8 из 85 пациентов возникли повторные обострения заболевания через 1–2 года. Переход в хронический гломерулонефрит доказан проведением нефробиопсии у всех 8 (9,4%) больных: в 5 случаях в дебюте болезни сохранялась умеренная активность ОГН, у 3 пациентов — максимальная активность. У 7 из 8 детей заболевание проявлялось рецидивами макрогематурии (до 2–4 раз) в течение года на фоне респираторной инфекции. При морфологическом исследовании биоптата почки у 6 из 7 пациентов выявлен мезангиопролиферативный гломерулонефрит, а при иммуногистохимическом

исследовании — отложение иммуноглобулина А в мезангиуме капилляров клубочков. У 2 из 8 пациентов сохранялась микрогематурия в сочетании с минимальной протеинурией. При морфологическом исследовании биоптата почки диагностирован мезангиопролиферативный гломерулонефрит с тубуловаскулярным компонентом.

Переход острого в хронический гломерулонефрит наблюдался среди детей с умеренной и максимальной активностью болезни в дебюте ОГН с одинаковой частотой ($p > 0,05$) и не встречался среди больных с минимальной активностью. У всех 8 детей с переходом острого в хронический гломерулонефрит имелось несколько факторов риска: частые интеркуррентные инфекции, отягощенный анамнез по перинатальной патологии, у 2 из них диагностирована активная цитомегаловирусная инфекция, у 1 — герпес, у 2 — обострение заболевания желудочно-кишечного тракта и лямблиоз.

Выявлена отрицательная достоверная корреляция между количеством белка в моче в первые дни заболевания и уровнем IgA через 3 года от начала ОГН ($r_n = -0,67$, $p = 0,033$). Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют, что исход ОГН с нефротическим синдромом определяют высокая активность почечного процесса, в дебюте протекающего с осложнениями, состояние гуморального звена иммунитета, повышенная сенсibilизация к стрептококковой инфекции.

МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ

© Л.Р. Кальметьева, Р.М. Хайруллина, Г.М. Галиева

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа, Республика Башкортостан

Цель — определить маркеры эффективности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) у детей с хроническими гломерулонефритами (ХГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 72 детей с гормонорезистентными, гормонозависимыми вариантами нефротического синдрома и с гематурической формой ХГ, включающее традиционные лабораторные методы, ДНК-цитометрию и нефробиопсию (НБ). Для характеристики плоидности (Пл) и пролиферативной активности (ПА) клеток использован метод, основанный на связывании ДНК с флуоресцентным зондом — пропидиум иодидом, который позволяет определить Пл и долю клеток в различных фазах митотического цикла: G0/G1, S и G2 + М. В пробирку с 100 мкл крови последовательно добавляли трипсиновый буфер 250 мкл, ингибитор трипсина с РНКазой 200 мкл и раствор пропидиум-иодида 200 мкл с промежуточным перемешиванием и 10-минутными инкубациями, затем образец фильтровали через нейлоновую ткань с ячейками 50 мкм. Образцы в течение 3 часов после добавления PI (Vindelov L., 1989) (не менее 20 000 клеток) анализировали на проточном цитофлуориметре FACSCalibur, оборудованном модулем дискриминации дуплетов в программе ModFit. Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде Windows-XP с использованием современных пакетов прикладных программ STATISTICA 7.0. Для показателей вычислялись медиана и интерквартильный размах (25–75 перцентили). Достоверность различий оценивалась по критерию Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлена прямая зависимость между клинико-лабораторными показателями, характеризующими активность иммунопатологического про-

цесса, результатами НБ и уровнем ПА клеток. Отсутствие эффекта от проводимой базисной терапии явилось основанием для подключения ИСТ. По данным ДНК-цитометрии у детей с ХГ до проведения ИСТ отмечался высокий уровень ПА клеток, который составил $Me = 1,12\%$ (0,74–2,04%). При изучении кинетики клеточного цикла у здоровых детей установлено, что доля клеток периферической крови в фазах синтеза ДНК (G2 и S) составляет $Me = 0,12\%$ (0,09–0,15%) (Хисамова Н.Ф., 2009). Таким образом, уровень пролиферации в группе детей с ХГ оказался выше нормы не менее чем в 4,93 раза ($0,74:0,15 = 4,93$). При повторном обследовании через 2–3 недели после начала ИСТ отмечалось уменьшение показателя не менее чем в 2 раза. Снижение уровня ПА клеток на фоне ИСТ сопровождалось положительной динамикой клинико-лабораторных данных и свидетельствовало об эффективности ИСТ. При последующем мониторинге показателя, как правило, отмечалась стойкая тенденция к снижению доли клеток в фазах синтеза ДНК. Отсутствие динамики или повышение уровня ПА в G2- и S-фазах являлось основанием для коррекции дозы или замены иммуносупрессанта.

ВЫВОДЫ

В результате исследования выявлены особенности ДНК-цитометрии клеток периферической крови, отражающие реакцию организма на базисную терапию. Комплексный подход, объединяющий клиническую картину заболевания, гистоморфологический диагноз, иммунологические показатели, кинетику клеточного цикла, позволяет оценить эффективность ИСТ. На основании анализа результатов проведенных исследований мы считаем возможным рекомендовать мониторинг показателей кинетики клеточного цикла в качестве маркера эффективности ИСТ при хроническом гломерулонефрите.

ПОЛИОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© И.А. Козыро, А.В. Сукало, Т.В. Амвросьева

УО «Белорусский государственный медицинский университет»;
РПНЦ «Эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь

Патология мочевой системы является наиболее частым клиническим проявлением полиомавирусной инфекции (ПВИ) особенно у иммуносупрессивных пациентов (после трансплантации почки, на фоне длительной терапии стероидами и цитостатиками). ПВИ способны вызывать асимптоматическую гематурию, геморрагический цистит, уретральный стеноз, интерстициальный нефрит и др. Большое внимание в литературе отводят ВК-нефропатии как причине потери функции трансплантата.

Целью исследования явилось изучение встречаемости ПВИ у пациентов с первичными и вторичными гломерулярными болезнями почек и у детей после трансплантации почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом ПЦР ДНК-содержащих вирусов проведено исследование 42 сывороток крови и 21 образца мочи детей после трансплантации почки на наличие полиомавирусов ВКV и JCV. В качестве группы срав-

нения исследована сыворотка крови 88 детей с первичными (IgA-нефропатия, НСМИ, ФСГС, мезангиокапиллярный нефрит) и вторичными (люпус, нефрит Шенляйн–Геноха, АНЦА-ассоциированный нефрит) гломерулопатиями. Ни у одного из обследованных клинических признаков ПВИ не отмечалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети с первичными и вторичными ГП оказались негативными по наличию частиц ПВИ, в то время как после трансплантации почки у 1 пациента в сыворотке крови, а у 2 в моче выявлена ДНК ВК вируса, а в моче у 2 пациентов — ДНК JCV вируса.

ВЫВОДЫ

Необходимо дальнейшее исследование биоматериала пациентов с трансплантированной почкой и динамическое наблюдение за теми детьми, у которых выявлены частицы полиомавирусов в крови и моче.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВТОРИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

© И.А. Козыро, А.В. Сукало, Т.А. Летковская

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Целью исследования являлось определение концентрации профибротического фактора роста TGF-1 β в сыворотке крови и оценка его экспрессии в ткани почки у пациентов с вторичными гломерулопатиями (ГП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 25 детей с вторичными ГП: люпус нефритом (ЛН, $n = 16$), посткапилляротоксическим нефритом (ПН, $n = 8$), 1 девочка с нефритом вследствие гранулематоза Вегенера. В качестве группы сравнения концентрация TGF-1 β в сыворотке определена у детей с первичными ГП: IgA-нефропатией ($n = 5$), нефропатией минимальных изменений ($n = 8$), фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС, $n = 8$), мезангиокапиллярным гломерулонефритом ($n = 1$). В качестве группы контро-

ля обследовано 28 условно-здоровых пациентов. 13 детей обследованы в динамике в процессе лечения. Проведен ИФА с использованием тест-систем R & D Systems Quantikine ELISA Human TGF-1 β . В 18 случаях вторичных ГП было выполнено иммуногистохимическое окрашивание ткани почки с антителами к трансформирующему фактору роста- β (TGF-1 β).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 16 пациентов с ЛН концентрация TGF-1 β в сыворотке крови составила 112,0–280,0 Ед ($189,6 \pm 13,5$), при ПН TGF-1 β — в среднем $183,8 \pm 14,35$ (140,0–240,0 Ед), что оказалось достоверно выше по сравнению с условно-здоровыми детьми ($100,0–160,0$ Ед, $137,5 \pm 2,9$) ($p = 0,0002$) и ($p = 0,005$) соответственно. Экспрессия ТФР- β

представлена цитоплазматическим окрашиванием различной степени интенсивности эндотелиальных клеток капилляров клубочка и мелких сосудов почечного интерстиция, а также в виде преимущественно умеренного цитоплазматического окрашивания интерстициальных миофибробластов и эпителиоцитов отдельных канальцев.

В группах пациентов с вторичными ГП (ЛН, ПН) и ФСГС концентрация TGF-1 β и умеренная экспрессия в ткани почки (от 2 +) коррелировала со степенью тяжести патологического процесса в почечной ткани: уровнем сывороточного креатинина, артериальной гипертензии, выраженностью протеинурии,

морфологическими признаками хронизации (гломерулосклероз тубулоинтерстициальный фиброз, фиброзные полулуния), а также формированием резистентности к проводимой терапии.

ВЫВОДЫ

Достоверное повышение концентрации в сыворотке крови и умеренная экспрессия в ткани почки факторов прогрессирования сосудистых нарушений TGF1 β ($p < 0,05$) у пациентов с ЛН, ПН и ФСГС в сравнении со здоровой группой детей позволяют использовать данные молекулы при прогнозировании течения вторичной ГП и ФСГС.

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДВОИХ ДЕТЕЙ С MID-AORTIC-СИНДРОМОМ ПОСЛЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ КОРРЕКЦИИ

© М.А. Тилуш, М.И. Комиссаров, Н.Д. Савенкова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Mid-Aortic Syndrome (MAS) у детей является проблемой педиатрической нефрологии и хирургии. Термин Mid-Aortic Syndrome введен P.K. Sen et al. в 1963 году для обозначения сужения брюшного отдела аорты и стеноза ее основных ветвей. MAS у детей характеризуется протяженным или сегментарным сужением брюшного отдела аорты (реже дистального отдела грудной аорты), который сочетается с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий (более 90%), со стенозом чревного ствола, верхней и нижней брыжеечных артерий (более 35%).

Цель исследования: изучить динамику артериальной гипертензии (АГ) при Mid-Aortic-синдроме у двоих детей после рентгенэндоваскулярной коррекции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Артериальная гипертензия выявлена у 2 детей, из них мальчик 17 лет с диагнозом «Mid-Aortic-синдром с нейрофиброматозом 1-го типа». У пациентов отмечена рефрактерность к терапии 2–3 гипотензивными препаратами. Девочка 5 лет с диагнозом «Mid-Aortic-синдром». У 2 пациентов с реноваскулярной артериальной гипертензией при Mid-Aortic-синдроме установили по классификации J.T. Flynn

et al. (2014) тяжелую стабильную (устойчивую) гипертензию с риском повреждения органов-мишеней (> 95-й перцентили). Пациенты поступили на отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения клиники ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» для проведения ангиографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентке в возрасте 5 лет выполнена баллонная ангиопластика почечных артерий. У девочки отмечено снижение артериального давления (до баллонной ангиопластики 150/110 мм рт. ст., после баллонной ангиопластики 115/70 мм рт. ст.) (катамнез 6 лет). В результате проведения десимпатизации отделов аорты, затем стентирования обеих почечных артерий у мальчика 17 лет отмечено снижение артериального давления (до 170/110 мм рт. ст., после 130/100 мм рт. ст.) (катамнез 4 года).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подозрении на стеноз почечной артерии и Mid-Aortic-синдром у детей с артериальной гипертензией показано проведение ангиографии брюшного отдела аорты и почечных артерий. Ангиография является «золотым стандартом» диагностики и лечения стеноза почечных артерий при Mid-Aortic-синдроме у детей.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ КАРТИНА ПРИ НЕФРОСКЛЕРОЗЕ У ДЕТЕЙ

© Е.А. Коных

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

Тяжесть и необратимость склеротических изменений, выявляемых при нефробиопсии, диктует необходимость изучения особенностей клинической и лабораторной картины, которые могут являться предикторами нефросклероза.

Цель исследования: проанализировать клинико-лабораторные данные, выявленные у детей с установленным нефросклерозом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для анализа отобраны медицинские карты (ф. № 003/у) 27 детей с хроническим гломерулонефритом (ХГН), которым проведена нефробиопсия на базе Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии г. Минска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре морфологических вариантов преобладал мезангиопролиферативный ГН (63 % случаев), мембранопролиферативный вариант диагностирован у 3 детей (11,1%), фокально-сегментарный гломерулосклероз — у 6 обследованных (22,2%). Признаки нефросклероза встречались у 13 детей (48,2%), причем в 46,7% случаев (у 7 пациентов) клинически заболевание проявлялось гематурической формой ГН.

При анализе результатов исследования мочи отмечено, что у пациентов с нефросклерозом

в 100 % случаев определяется сочетание эритроцит- и протеинурии разной степени. На фоне проводимой терапии у третьей части пациентов (33,3 %) это сочетание сохранялось. Пациенты, у которых морфологические признаки склероза почечной ткани отсутствовали, только в 15 % случаев имели сочетание выраженной гематурии и протеинурии, которая была непостоянной.

Анализ корреляционных связей показал, что развитие склероза не зависит от длительности заболевания ($R = -0,16, p = 0,4$). Из 13 детей со склерозом почечной ткани у 11 (84,6 %) морфологическое исследование проведено в течение одного года от начала клинико-лабораторной манифестации заболевания. Установлена положительная корреляционная связь склеротических изменений почечной ткани с уровнем креатинина крови ($R = 0,53, p = 0,005$) и систолического АД ($R = 0,42, p = 0,03$).

ВЫВОД

Таким образом, практически у половины детей с ХГН отмечаются склеротические изменения почечной ткани, клинически характеризующиеся гематурической формой болезни. В большинстве случаев гломерулосклероз формируется в течение одного года от начала клинико-лабораторной манифестации заболевания при наличии эритроцитурии в сочетании с протеинурией.

ВАЗОПРЕССИН И АУТАКОИДЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК И ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

© А.А. Кузнецова, Ю.В. Наточин

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

Профессор А.В. Папаян, 80-летний юбилей со дня рождения которого отмечается в эти дни, стоял у истоков новых перспективных путей развития педиатрической гематологии и нефрологии. После рождения у человека происходит становление структуры органов, развитие их функций и систем регуляции. Ключевое значение в стабилизации баланса воды при участии почек имеет вазопрессин. В нашей клинической практике выявлены изменения регуляции функции почек при патологии легких и ночном энурезе у детей.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке состояния систем регуляции у детей функции почек при этих формах патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 82 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет, 20 из них с острой пневмонией, 62 — с ночным энурезом. В пробах сывороток крови и мочи осмоляльность измеряли криоскопическим методом, концентрацию Na методом фотометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинически у детей при острой пневмонии выявлены признаки обезвоживания, высокая температура, снижение чувства жажды, в то же время осмоляльность сыворотки крови ниже нормы ($277 \pm 1,7$ мосм/кг H_2O), а мочи — выше (722 ± 48 мосм/кг H_2O). У детей с ночным энурезом осмоляльность сыворотки крови и концентрация ионов Na соответствует норме (287 ± 6 мосм/кг и 143 ± 5 ммоль/л соответственно). При эпизодах энуреза во сне выявлена полиурия с резкими колебаниями осмоляльности мочи. Физиологический анализ состояния почки при острой пневмонии указывает на усиление осмотического концентрирования — возрастание осмоляльности мочи и увеличение реабсорбции осмотически свободной воды в почке, по-видимому, из-за стимуля-

ции секреции АДГ-подобного вещества. Ряд форм ночного энуреза служит примером нарушения скоординированной секреции вазопрессина и аутокоидов, в частности простагландина E2. Хороший лечебный эффект достигнут использованием в зависимости от патогенетической формы энуреза десмопрессина и ингибирования циклооксигеназы.

ВЫВОД

Таким образом, результаты исследований выявили важную роль аутокоидов в патогенезе ночного энуреза и экстрагипофизарной секреции АДГ-подобного вещества при острой пневмонии у детей.

Работа поддержана грантами РФФИ № 14-04-00990 и госзадания 01201351572.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАНАЛЬЦЕВОЙ РЕАБСОРБЦИИ ФОСФАТОВ ПРИ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОМ РАХИТЕ У ДЕТЕЙ

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

ЦЕЛЬ

Изучить клинические проявления и канальцевые нарушения при гипофосфатемическом рахите (ГР) у детей

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 80 пациентов с тубулопатией с ведущим синдромом рахита — гипофосфатемическим рахитом. Применены катамнестический, генеалогический, клинический, лабораторные, функциональные методы. Оценка почечной канальцевой реабсорбции фосфатов проведена по формулам: КРФ (%) = $[1 - (U_{ph} \times P_{cr} / P_{ph} \times U_{cr}) \times 100]$, МКРФ (ммоль/л) = $P_{ph} - (U_{ph} \times P_{cr}) / U_{cr}$, ФЭФ (%) = $[(U_{ph} \times P_{cr} \times 100) / (P_{ph} \times U_{cr})]$, отношение МКРФ/СКФ; TmP/GFR (ммоль/л) = $[P_{ph} - (U_{ph} \times P_{cr} / U_{cr})] / GFR$ (Brodehl J., Bianchetti M.G., Bettinelli A., 2008).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам генеалогического метода исследования 79 семей с ГР установлены АР-наследование у 42 (52,5%) детей, Х-сцепленное наследование и АД — у 38 (47,5%). Возраст 80 детей к манифестации варусной деформации нижних конечностей составил до 2 лет у 55 (68,75%), с 2 до 5 лет — у 25 (31,25%) пациентов. Центильные величины длины тела (см) у 33 мальчиков и 47 девочек от 1 до 16 лет с наследственным ГР находились в первом и втором центильном интервале, менее 3-го центильного ко-

ридора. У 80 пациентов с ГР снижен неорганический фосфат крови ($1,00 \pm 0,09$ ммоль/л) ($p < 0,05$). КРФ ($63,21 \pm 3,67$), МКРФ ммоль/л ($0,65 \pm 0,11$) достоверно ниже нормы ($p < 0,05$). Отмечено повышение ФЭФ ($p < 0,05$). Отношение МКРФ/СКФ снижено ($1,15 - 2,44$ ммоль/л) у 80 детей с наследственным ГР. UP/Cr -индекс повышен, выше у мальчиков, чем у девочек ($1,47 \pm 0,95$; $1,29 \pm 0,16$ соответственно, $p < 0,05$). Из 80 пациентов с наследственным ГР у 76 (92,6%) кальциурия не превышает возрастную норму 5 мг/кг/сут ($p > 0,05$), у 4 (7,4%) — гиперкальциурия более 5 мг/кг/сут ($p < 0,05$). У Ca/Cr -индекс достоверно снижен у детей с гипофосфатемической болезнью костей и повышен с наследственным ГР с гиперкальциурией. У пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией отмечается снижение сывороточного кальция ($2,21 \pm 0,02$ ммоль/л). Показатели активности щелочной фосфатазы в крови у 80 больных с ГР повышены $1149,63 \pm 76,07$ Ед/л ($p < 0,05$). ПТГ в крови у 76 из 80 пациентов с ГР в группах с XLR, AD, AR — без отклонений от нормы ($p > 0,05$); у 4 пациентов с наследственным ГР с гиперкальциурией снижен ($28,5 \pm 0,8$ пг/мл; $p < 0,05$). Уровень 25(OH)D3, показатели КОС у 80 пациентов с ГР без статистически значимых отклонений от нормы. СКФ у 80 пациентов с ГР в пробе Реберга $123,29 \pm 7,64$ мл/(мин $\times 1,73$ м²), СКФ по формуле Schwartz — $113,65 \pm 3,44$ мл/(мин $\times 1,73$ м²). Ортопедическая хирургическая корригирующая остеотомия многоплоскостных деформаций нижних конеч-

ностей из 80 пациентов с ГР проведена у 28 (35,0%). Из 28 пациентов с ГР у 16 (57,14%), которые после хирургической остеотомии не получали адекватную терапию фосфатами и активными метаболитами, витамин D, прогрессировали многоплоскостные деформации и статико-динамическая недостаточность нижних конечностей. У 7 из этих 16 пациентов, оперированных в возрасте 4–8 лет, потребовались повторные операции. У 12 (42,85%) из 28 пациентов ортопедическая коррекция с адекватной терапией фосфатами, метаболитами витамина D дала хороший результат. ГР с XLH-, ADHR-, ARHP-типом наследования характеризуется выраженной задержкой роста, варусной деформацией нижних конечностей, нормальным или повышенным уровнем ПТГ, отсутствием гиперкальциурии, прогрессированием статико-динамической недостаточности нижних конечностей, при нерегулярной терапии фосфатами, метаболитами витамина D и несмотря на корригирующую остеотомию.

Детям с ГР (X-сцепленный, AD, AR) показана пожизненная терапия фосфатным буфером и активными метаболитами витамина D₃ (кальцитриол и фосфатный буфером; Reducto-Speciale и кальцитриол), препаратами кальция (карбонат кальция, фосфат кальция, цитрат кальция, глицерофосфат кальция), под контролем нефролога. Детям с наследственным ГР с гиперкальциурией не показана терапия препаратами кальция и активными метаболитами витамина D₃.

Результаты исследования демонстрируют у детей от 0–16 лет с тубулопатиями преобладание тубулопатии с ведущим синдромом рахита: гипофосфатемического рахита. ГР с XLR- и AD-, AR-типом наследования характеризуется выраженной задержкой роста, варусной деформацией нижних конечностей, нормальным или повышенным уровнем паратиреоидного гормона, отсутствием гиперкальциурии, прогрессированием статико-динамической недостаточности нижних конечностей. Гипофосфатемическая болезнь костей у 4 детей и их матерей характеризовалась умеренными фосфатурией, задержкой

роста и деформацией нижних конечностей без формирования статико-динамической недостаточности нижних конечностей в результате терапии фосфатами и метаболитами витамина D. Наследственный ГР с гиперкальциурией (AR), диагностированный у 4 из 42 детей, характеризовался гиперкальциурией и снижением уровня ПТГ в крови, что потребовало проведения терапии фосфатами без кальцитриола. Редко у детей встречаются: наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (HHRH) с AR-типом наследования, характеризующийся задержкой роста, статико-динамической недостаточностью нижних конечностей, снижением циркулирующего паратиреоидного гормона, гиперкальциурией; гипофосфатемическая болезнь костей (HBD) с аутосомно-доминантным типом наследования протекает с умеренными фосфатурией, задержкой роста и деформацией нижних конечностей без формирования статико-динамической недостаточности нижних конечностей в результате эффективности терапии фосфатами и метаболитами витамина D, не требует корригирующей остеотомии.

ВЫВОДЫ

Установленные у пациентов с гипофосфатемическим рахитом фосфатурия, повышение фракционной экскреции фосфатов, снижение КРФ и МКРФ, снижение отношения МКРФ/СКФ, повышение мочевого UP/Cr-индекса, гипофосфатемия при отсутствии повышения в крови ПТГ указывают на изолированный дефект транспорта фосфатов в проксимальных канальцах нефрона. Для оптимизации диагностики гипофосфатемического рахита у детей рекомендуем внедрить в практику расчет показателей фракционной экскреции фосфатов (ФЭФ), канальцевой реабсорбции фосфатов (КРФ), максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов (МКРФ), отношения МКРФ/СКФ, основанных на определении фосфатов, креатинина в крови и суточной моче, клиренса эндогенного креатинина, количественно оценивающих нарушение транспорта фосфатов в проксимальных канальцах.

ВЕДУЩИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СИНДРОМЫ И МЕТОДЫ ИХ ТЕРАПИИ ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

© Г.М. Летилов, Г.В. Хорунжий, Е.П. Кривоносова

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

При оценке клинико-лабораторных проявлений инфекции мочевой системы, в том числе пиелонефрита (ПН), чаще всего выделяют 4 основных синдрома: синдром интоксикации, болевой син-

дром, синдром дизурии и мочевого синдром. Однако клинико-лабораторные проявления острого ПН и различных вариантов течения хронического микробно-воспалительного процесса в тубулоин-

терстициальной ткани зачастую выходят за рамки этих синдромов и требуют оценки при проведении комплексной терапии

Целью исследования явилось выделение ведущих клинико-лабораторных синдромов и оптимизация методов их комплексной терапии при ПН у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 223 больных в возрасте 3–15 лет с острым и хроническим ПН в фазе обострения. В более 75 % случаев заболевание имело вторичный характер, без выраженного нарушения уродинамики. При оценке ведущих симптомов определяли частоту признака (q) по отношению к количеству больных в группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом клинических проявлений, результатов лабораторного обследования, а также специальных методов диагностики нами выделены 6 ведущих клинико-лабораторных синдромов ПН у детей.

1. В активной фазе микробно-воспалительного процесса часто имел место синдром интоксикации. Мы обозначили данный синдром как проявление эндогенной интоксикации, обусловленный эндотоксинами грамотрицательных бактерий и активным воспалительным процессом. Острый синдром эндогенной интоксикации сопровождался температурной реакцией, чаще при остром ПН (q — 0,84), чем при хроническом ПН (q — 0,38), слабостью (q — 0,70), снижением аппетита (q — 0,48), быстрой утомляемостью (q — 0,37), головными болями (q — 0,34). Выраженная активность ПН у всех больных сопровождалась высокими показателями лейкоцитарного индекса интоксикации (> 4 ед.) и повышением уровня среднемолекулярных пептидов (СМП) в периферической крови (> 0,40 ед.).
2. Болевой синдром характеризовался жалобами на боли в животе (q — 0,80) без четкой локализации, которые в 1,4 раза чаще предъявляли больные с острым ПН, чем с хроническим ПН.
3. Дизурический синдром мы расценили как синдром дисфункции мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу, который выявлялся у подавля-

ющего большинства (q — 0,85) больных острым ПН и у каждого четвертого больного хроническим ПН. Нередко при поступлении дети жаловались на учащенное (q — 0,51) или болезненное (q — 0,17) мочеиспускание.

4. В мочевоом синдроме ведущей являлась лейкоцитурия, обнаруженная у 100 % больных. Степень лейкоцитурии зависела от активности ПН. Бактериурия чаще обнаруживалась у больных острым ПН (q — 0,86), при хроническом ПН ее частота не превышала 50 %. При этом в 70 % случаях высевалась грамотрицательная флора с превалированием *E. coli* (50 %).
5. Синдром дисфункции иммунной защиты. У более 75 % больных как при латентном варианте хронического ПН, так и при высокой степени активности острого и хронического процесса выявлено значительное изменение показателей врожденного и адаптивного иммунитета со снижением уровня Т- и В-клеточного звена, фагоцитоза на фоне низких титров IgA и IgG и более высокого по сравнению с данными здоровых детей уровня IgM. На этом фоне имела место выраженная сенсibilизация к эндотоксинам грамотрицательных бактерий у большинства больных (82,5 %).
6. Синдром нарушения процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты (СРО-АОЗ) характеризовался усилением показателей хемилюминесценции на фоне депрессии активности антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы) при остром ПН и высокой степени активности хронического ПН. При этом отмечено усиление (в 2–3 раза) показателей адгезии патогенной микрофлоры.

ВЫВОДЫ

Таким образом, клинико-лабораторные проявления ПН у детей зависят от варианта течения и степени активности микробно-воспалительного процесса. Существенные изменения в иммунной системе и в процессах СРО-АОЗ требуют включения этих синдромов в проявления ПН у детей, что следует учитывать при проведении его комплексной терапии.

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ

© И.М. Лысенко, Е.Г. Косенкова, О.В. Лысенко

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Целью настоящего исследования является разработка метода, использование которого позволит улучшить качество диагностики инфекций, специфичных для перинатального периода, в том числе с поражением мочевыводящей системы для своевременной диагностики воспалительных заболеваний и своевременного начала терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для своевременной диагностики воспалительных заболеваний использовались: набор реагентов для определения С-реактивного белка ультрачувствительного иммунотурбидиметрическим методом Спинреакт (Испания), набор реагентов для определения антитромбина III иммунотурбидиметрическим методом Спинреакт (Испания), набор реагентов для определения гаптоглобина иммунотурбидиметрическим методом Спинреакт (Испания).

Обследовались новорожденные дети группы риска по реализации внутриутробного инфицирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После рождения ребенка забиралась пуповинная кровь в количестве 5 мл для определения С-реактивного белка ультрачувствительного, гаптоглобина, антитромбина III (150 человек).

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

© О.В. Лысенко, И.М. Лысенко, Е.Г. Косенкова

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

ВВЕДЕНИЕ

Осложненное пиелонефритом течение гестационного процесса обуславливает высокую заболеваемость новорожденных. За последнее десятилетие отмечается рост числа инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрита, который встречается у 15–20% лиц молодого возраста. В свою очередь, хронический пиелонефрит (ХП) занимает ведущее место в структуре заболеваний почек во всех возрастных группах: как у новорожденных, так и у долгожителей (Антошина Н.Л., Михалевич С.И., 2006).

Методика основана на специфическом взаимодействии между антителами и соответствующим антигеном при оптимальном pH. Мутность раствора, возникающая в результате образования комплекса антиген–антитело, прямо пропорциональна концентрации исследуемого показателя в пробе.

Диагностируют инфекцию, специфичную для перинатального периода, при содержании в пуповинной крови: ультрачувствительного СРБ от 0,395 мг/л и более; и/или гаптоглобина от 12,100 мг/л и более; и/или антитромбина III от 30,372 мг/л и более.

Инфекция, специфичная для перинатального периода, исключается при уровне в пуповинной крови: ультрачувствительного СРБ менее 0,395 мг/л; гаптоглобина менее 12,100 мг/л; антитромбина III менее 30,372 мг/л. Осложнений и ошибок при использовании данного метода нет.

ВЫВОДЫ

Предложенный метод ранней диагностики внутриутробного инфицирования у новорожденных детей групп риска позволит своевременно диагностировать воспалительную патологию, провести необходимое лечение и исключить вторичный характер заболеваний при патологии мочевыводящей системы.

ЦЕЛЬ

Провести анализ течения и исходов беременности у женщин с ХП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 58 беременных в возрасте от 21 до 42 лет. Пациентки разделены на две группы: 1-ю группу составили 30 женщин с ХП, который обострялся во время настоящей беременности от 1 до 3 раз; 2-ю — 28 женщин с ХП без обострения во время настоящей беременности. Статистический анализ проводился с использованием пакета Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наступившая беременность осложнилась в первом триместре угрозой прерывания в 66,7% (20 женщин) и 64,3% (18 женщин) случаев в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,8$, $\chi^2 = 0,04$). Во 2-м и 3-м триместрах угрожающие преждевременные роды осложнили течение беременности в 53,3% (16 женщин) и в 35,7% случаев (10 женщин) в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,2$, $\chi^2 = 1,8$). В 3-м триместре в 1-й и 2-й группах соответственно фетоплацентарная недостаточность развилась в 40,0% (12 женщин) и в 28,6% случаев (8 женщин) ($p = 0,4$, $\chi^2 = 0,8$); гестоз — в 46,7% (14 женщин) и в 21,4% случаев (6 женщин) ($p = 0,04$, $\chi^2 = 4,1$). В 1-й и 2-й группах соответственно преждевременные роды произошли в 7 (23,3%) и 5 (17,9%) случаях ($p = 0,9$, $\chi^2 = 0,02$), срочные — в 23 (76,7%) и 23 (82,1%) случаях ($p = 0,6$, $\chi^2 = 0,3$). Течение родов осложнилось в 1-й и 2-й группах соответственно: преждевременным излитием околоплодных вод (7 (23,3%) и 6 (21,4%) рожениц, $p = 0,9$, $\chi^2 = 0,03$); слабостью родовой деятельности (4 (13,3%) и 5

(17,9%) рожениц, $p = 0,6$, $\chi^2 = 0,2$). Операцией кесарева сечения родоразрешены 7 пациенток (23,3%) 1-й группы и 5 женщин (17,9%) 2-й группы, ($p = 0,6$, $\chi^2 = 0,3$).

Внутриутробное инфицирование (ВУИ) новорожденных в 1-й и 2-й группах соответственно диагностировано в 7 (23,3%) и 1 (3,6%) случаях ($p = 0,03$, $\chi^2 = 4,8$), причем с преимущественным поражением почек — у 4 (13,3%) новорожденных 1-й группы ($p > 0,04$, $\chi^2 = 4,0$).

ВЫВОДЫ

У беременных с ХП отмечается высокая частота осложнений гестации, причем гестоз статистически значимо чаще выявляется у женщин с обострением ХП во время беременности. При обострении ХП во время беременности достоверно чаще рождаются дети с ВУИ и, в частности, с преимущественным поражением почек, поэтому необходимо своевременно проводить детальное обследование беременной в рамках диспансерного наблюдения, санацию урогенитальных инфекций как до, так и во время беременности.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Е.В. Лысова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель: оценить этиологическую структуру хронической болезни почек (ХБП) у 80 детей и подростков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 80 детей и подростков с ХБП в возрасте от 3 до 17 лет, из них 39 мальчиков и 41 девочка. Выделено две группы пациентов: I группа — 50 додиализной стадии; II группа включала 30 диализных пациентов, из них 21 на гемодиализе (ГД), 9 на перитонеальном диализе (ПД). СКФ определялась по формуле Шварцта. Стадии ХБП у детей и подростков стратифицированы в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), NCGC (2015).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее частыми причинами развития ХБП из 80 обследованных больных детей и подростков являлись врожденные и наследственные заболевания почек у 58 (72,5%), среди которых: 1) САКУТ-синдром (42,5%, $n = 34$) (врожденный гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), рефлюкс-нефропатия, интравезикулярная

обструкция, клапан задней уретры, мегацистис, мегауретер, спинномозговая грыжа, спинальный арефлекторный мочевой пузырь, экстрофия мочевого пузыря); 2) гипоплазия/дисплазия почек (11,25%, $n = 9$); 3) поликистоз почек (11,25%, $n = 9$) (с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования); 4) редкие наследственные синдромы: синдром Рубинштейна–Теби (1,25%, $n = 1$), синдром ЛОУ (окуло-церебральный синдром) (1,25%, $n = 1$), синдром Лоуренса–Муна–Барда–Бидла (1,25%, $n = 1$), синдром Кароли (1,25%, $n = 1$), ювенильный нефронофтиз (1,25%, $n = 1$).

Из 80 пациентов с ХБП у 22 причинами развития являлись приобретенные заболевания почек. Причинами развития ХБП среди приобретенных заболеваний почек у 80 обследованных больных являлись: хронические гломерулонефриты (12,5%, $n = 10$); ренальные васкулиты (6,25%, $n = 5$); нефробластома (опухоль Вильмса) (3,75%, $n = 3$); хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) (2,5%, $n = 2$); гемолитико-уремический синдром (ГУС) (1,25%, $n = 1$); острое почечное повреждение (ОПП) с исходом в ХБП (1,25%, $n = 1$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что в этиологической структуре ХБП у детей преобладают врожденные

и наследственные заболевания почек (72,5 %), среди которых преобладает САКУТ-синдром (42,5 %).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© Т.П. Макарова, Л.В. Поладова, Г.Р. Давлетбаева, А.А. Кучерявая, Ю.С. Мельникова

Казанский государственный медицинский университет;

Детская республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан, г. Казань

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — это орфанное заболевание с крайне высоким риском внезапной смерти и необратимых инвалидизирующих повреждений жизненно важных органов, включая почки, печень, сердце и мозг. В основе аГУС лежит тромботическая микроангиопатия (ТМА), связанная с неконтролируемой активацией системы комплемента. Приблизительно у 25% больных аГУС носит семейный характер (сibsы, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание), в то же время неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания.

Представляем клиническое наблюдение ребенка с семейной формой аГУС. Мальчик Т., 1 г. 9 мес., заболел в возрасте 6 мес. На фоне вялости, интоксикационного синдрома (повышение температуры до субфебрильных цифр), кашля и насморка появилась субиктеричность кожи, которая постепенно нарастала, присоединилась многократная рвота после каждого приема пищи. По тяжести состояния ребенок госпитализирован в нефрологическое отделение ДРКБ г. Казани.

При поступлении в ДРКБ состояние ребенка тяжелое за счет уремической интоксикации, желтушного, геморрагического синдромов. Выявлены анемия (Hb до $2,5 \times 10^{12}$, Hb 50 г/л), тромбоцитопения (36×10^9), выраженный ретикулоцитоз, повышение билирубина за счет непрямой фракции, гиперазотемия за счет повышения уровня мочевины до 17 ммоль/л, креатинин крови в пределах 97 мкмоль/л, повышенный уровень ЛДГ до 839,8 Е/л. В анализе мочи обнаружены микрогематурия и протеинурия. Получал лечение: цефураксим, преднизолон, инфузионную, посиндромную терапию. С клинко-лабораторным улучшением ребенок выписан домой. После выписки наблюдался амбулаторно.

Первый рецидив — через месяц от момента дебюта заболевания (ноябрь 2014 г.). Появилась многократная рвота, жидкий стул. Ребенок вновь госпи-

тализирован в нефрологическое отделение в ДРКБ. Установлены микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) тяжелой степени, тромбоцитопения до 67 тыс. Положительные маркеры внутрисосудистого гемолиза: повышение ЛДГ — 840,5 Е/л, снижение гаптоглобина — до 0,05 г/л, снижение фракции С3 комплемента — до 33,0 мг/дл. В биохимическом анализе крови: метаболический ацидоз, повышение мочевины до 11,82 ммоль/л, креатинин 83 мкмоль/л, билирубин 45,9 Е/л, повышение АЛТ/АСТ до 40,4/123,7 Е/л. Наследственный анамнез отягощен: ГУС, атипичная форма в детстве у отца.

Установлен клинический диагноз: «Атипичный ГУС, семейная форма».

На фоне проводимого лечения улучшилось самочувствие, нормализовались азотистые шлаки, явления ТМА купированы. Выписан домой под наблюдение нефролога по месту жительства. С ноября 2014 по март 2015 года дважды планово госпитализирован в нефрологическое отделение ДРКБ. Проводился контроль функции почек, полученные данные в пределах нормальных значений.

Второй рецидив заболевания 20.09.2015: вновь многократная рвота, вялость, желтушность кожных покровов и склер. Вновь проявления МАГА, тромбоцитопения до 41 тыс., повышение ЛДГ — 2047 Е/л, снижение фракции С3 комплемента до 80 мг/дл. Повышение креатинина крови до 384 мкмоль/л, повышение мочевины до 37,3 ммоль/л, билирубина до 42,5 мкмоль/л. По тяжести состояния ребенок сразу госпитализирован в реанимационное отделение. В данную госпитализацию возникла необходимость в диализе: проводились сеансы программного гемодиализа, плазмотерапии — переливание СЗП, Er-массы, получал также нефропротективную и антибактериальную терапию.

Выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение нефролога. Проведена вакцинация против менингококковой инфекции.

С учетом того что аГУС хроническое заболевание генетической природы с рецидивирующим

течением с развитием жизнеугрожающих состояний, а также прогрессирующим снижением функций почек вплоть до терминальной стадии

ХПН, ребенку при последующем рецидиве аГУС планируется проведение терапии солирисом (экулизумаб).

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

© Т.П. Макарова, Н.Н. Фирсова, Ю.С. Мельникова, В.В. Тукмакова, А.А. Кучерявая

Казанский государственный медицинский университет;

Детская республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан, г. Казань

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — это хроническое системное заболевание с преимущественным поражением суставов, но возможны экстраартикулярные проявления ЮРА. Одним из экстраартикулярных проявлений ЮРА является поражение почек. Этому способствует длительное применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и комбинированная фармакотерапия ревматоидного артрита. Вызывая различные повреждения почек, прием лекарственных препаратов может сопровождаться самой разнообразной симптоматикой — от минимального мочевого синдрома до развития острого повреждения почек. Кроме того, надо учитывать, что течение ювенильного ревматоидного артрита может осложняться сопутствующей патологией почек, обусловленной хроническими соматическими заболеваниями. Поражение почек при системных формах ЮРА включает в себя также развитие вторичного амилоидоза.

Цель: изучить нозологические формы и клинические особенности сопутствующей почечной патологии при ювенильном ревматоидном артрите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 108 детей, находившихся на стационарном лечении в ДРКБ г. Казани с 2003 по 2012 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение детей по гендерному признаку показало, что поражение почек при ЮРА в 65% случаев у девочек, в 35% случаев у мальчиков. Первые признаки заболевания приходятся на возраст от 1 до 3 лет (35%), в меньшей мере у детей 4–6 лет (20%), 7–10 лет (20%), старше 10 лет (25%). Суставная форма ЮРА составила 75%, системная форма — 25%. Вовлечение почек в патологический процесс составило 27,8%, а именно тубулоинтерстициальный нефрит (27,9%), хронический пиелонефрит (20,9%), вторичный гломерулонефрит (14%). В 37,2% случаев выявлялась дисметаболическая нефропатия. У 2 больных с системной формой ЮРА отмечено развитие вторичного амилоидоза с последующим развитием ХПН с летальным исходом.

ВЫВОДЫ

Структура почечной патологии при ЮРА неоднородна. У большинства детей поражение почек наблюдалось в виде тубулоинтерстициального нефрита, дисметаболической нефропатии. Вторичный пиелонефрит и вторичный гломерулонефрит имели место при терапии иммуносупрессивными препаратами.

Поражение почек может проявиться в виде осложнения либо основного ревматического заболевания, либо лекарств, используемых во время лечения. Вторичный амилоидоз почек выявлен при системных вариантах ЮРА.

НАРУШЕНИЯ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

© Т.П. Макарова, Ю.С. Мельникова

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

Цель исследования: провести комплексное изучение содержания макро- (магний) и микроэлементов (цинк, железо) в биосредах (кровь, моча) с расчетом их клиренсов и экскретируемых фракций при хроническом гломерулонефрите у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 70 детей и подростков с различными клиническими формами хронического гломерулонефрита в возрасте от 3 до 17 лет. Контрольную группу составили 20 здоровых детей.

Содержание макро- и микроэлементов в сыворотке крови и суточной моче определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено достоверное снижение содержания магния в сыворотке крови у детей и подростков с хроническим гломерулонефритом по сравнению с группой контроля ($18,5 \pm 0,76$; $21,08 \pm 0,25$ мг/л соответственно; $p < 0,05$). Снижение содержания магния в сыворотке крови сопровождалось достоверно повышенной его экскрецией с мочой ($101,9 \pm 0,76$; $77,2 \pm 6,4$) ($p < 0,05$), повышенным клиренсом $6,335 \pm 0,832$ и $1,32 \pm 0,14$ у контрольной группы ($p < 0,01$) и экскретируемой фракцией $2,632 \pm 0,39$ и $1,05 \pm 0,15$ у группы контроля ($p < 0,01$).

Снижение содержания магния в сыворотке крови на фоне повышенных его показателей экскреции, клиренса и экскретируемой фракции идентифицировано нами как дефицит данного макроэлемента по экскреторному типу.

У детей и подростков с хроническим гломерулонефритом также выявлено достоверное снижение

в сыворотке крови цинка ($0,756 \pm 0,028$) и железа ($1,093 \pm 0,095$) по сравнению с контрольной группой ($1,09 \pm 0,04$; $2,142 \pm 0,194$ соответственно, $p < 0,01$). В то же время отмечается тенденция к снижению экскреции данных микроэлементов с мочой у детей с хроническим гломерулонефритом по сравнению с контролем.

Таким образом, снижение содержания эссенциальных микроэлементов цинка и железа в сыворотке крови детей с хроническим гломерулонефритом в отличие от магния не связано с потерей их с мочой.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом гломерулонефрите у детей и подростков выявлены нарушения элементного статуса, характеризующиеся снижением эссенциальных макро-(магний) и микроэлементов (цинк и железо) в сыворотке крови.
2. Механизм нарушения элементного статуса различен для каждого элемента: для магния дефицит носит экскреторный характер, для цинка и железа — метаболический.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© Т.П. Макарова, Л.В. Поладова, А.Н. Рамазанова, М.С. Кузнецов

Казанский государственный медицинский университет;

Детская республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан

Среди манифестных форм врожденной цитомегаловирусной инфекции одними из наиболее редких и трудных для диагностики являются формы с преимущественным вовлечением в процесс почек. На сегодняшний день установлено, что компоненты гломерулярного аппарата, в том числе подоциты, являются одной из возможных мишеней для цитомегаловируса, однако у подавляющего большинства новорожденных с подтвержденной вирусемией или сероконверсией не обнаруживается каких-либо клинико-лабораторных признаков поражения почек. В связи с редкой частотой форм ЦМВИ с преимущественным поражением почек отсутствуют единые подходы к определению прогноза заболевания и выбору тактики лечения.

Представляем клинический случай врожденного нефротического синдрома, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией.

Пациентка Д., девочка, родилась от II беременности, протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции во II и III триместрах, II родов на сроке 39 недель. Масса тела при рождении 2900 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов.

В возрасте 1,5 месяца поступила в нефрологическое отделение ДРКБ, отечность в области век, изменения в общем анализе мочи в виде лейкоцитурии до 69–72 в п/з, микрогематурии Ег — 58–61 в п/з, протеинурии до 1,14 г/л. Изменения в анализах мочи впервые выявлены в возрасте 1 месяца. С диагнозом «Инфекция мочевой системы» девочка госпитализирована в районную ЦРБ, на фоне проведенной антибактериальной терапии исчезновение лейкоцитурии и эритроцитурии, однако протеинурия сохранялась, в связи с чем ребенок направлен на госпитализацию в нефрологическое отделение ДРКБ МЗ РТ.

В объективном статусе при поступлении выявлен отечный синдром: отеки на лице, на конечностях, пастозность передней стенки живота, симптомы интоксикации.

В проведенных исследованиях в нефрологическом отделении выявлено нарастание протеинурии до 2,75 г/л/сут; в биохимических анализах крови отмечалась гипопроteinемия — 36 г/л, гипоальбуминемия — 19,6 г/л, увеличение холестерина

до 7 ммоль/л. Функция почек сохранна. При обследовании обнаружены специфические антитела классов IgG и IgM к цитомегаловирусу в высоких титрах; методом ПЦР выявлена ДНК цитомегаловируса в сыворотке крови. На данных УЗИ почек выявлена повышенная эхогенность и отечность паренхимы почек с обеих сторон.

В результате проведенной противовирусной терапии нецитотектом вирусемия не выявлялась, но протеинурия сохранялась. Ребенку назначена терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг в течение 8 недель, неоднократно проводились инфузии альбумина,

получала посиндромную терапию с подключением ингибиторов АПФ, диуретиков. В результате проводимой стероидной терапии совместно с противовирусной терапией полной ремиссии нефротического синдрома не достигнуто, сохранялись также лабораторные маркеры нефротического синдрома, в связи с чем преднизолон постепенно отменен. В настоящее время девочка продолжает наблюдаться в нефрологическом отделении ДРКБ, состояние ее стабильное, сохраняется протеинурия, уровень гипопроteinемии не требует коррекции инфузиями альбумина.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОБСЕМЕНЕННОСТИ *E. faecalis* И ЕГО ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

© Е.А. Мельникова¹, В.Н. Лучанинова^{1, 2}, Е.А. Зайцева², Т.С. Андреева², О.В. Семешина¹

¹ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1»;

²ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России

В последнее время все большее значение в этиологии инфекции мочевой системы (ИМС) приобретают грамположительные кокки, среди них *Enterococcus faecalis*.

Цель исследования: дать эпидемиологическую оценку обсемененности *E. faecalis* и определить его фенотипические свойства при инфекции мочевой системы у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 1300 бактериологических исследований мочи, полученной от пациентов с ИМС в возрасте от 3 дней до 17 лет за последние 5 лет. Для определения фенотипических свойств использовали 25 культур *E. faecalis*, изолированных из мочи детей с ИМС в титре 10^3 – 10^5 КОЕ/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено, что удельный вес *E. faecalis*, как этиологического фактора ИМС, колеблется (в разные годы) от 11,8 до $34,5 \pm 6,4\%$ в урологическом и нефрологическом отделениях и от 52,9 до $75,0 \pm 6,8\%$ в отделениях новорожденных. *E. faecalis* чаще выделялся из мочи девочек с ИМС ($60,8 \pm 1,4\%$), чем мальчиков ($39,2 \pm 1,4\%$), $p < 0,001$. У детей до 1 года, включая новорожденных, фекальный энтерококк определялся в $32,7 \pm 1,3\%$ случаев, у детей 1–3 лет — в $12,5 \pm 0,9\%$, 3–7 лет —

в $17,0 \pm 1,0\%$, 7–15 лет — в $29,3 \pm 1,3\%$, старше 15 лет — в $8,5 \pm 0,8\%$ случаев. Различия достоверны ($p < 0,001$).

Были исследованы биологические свойства *E. faecalis* в изолятах мочи детей с ИМС, определено, что большинство из них имеют однотипные фенотипические свойства. Однако при изучении биохимической активности выявлено, что *E. faecalis* вариabельны по отношению к сахарам. Глюкозу ферментировали $39,1 \pm 10,4\%$ исследуемых культур, лактозу — $42,8 \pm 11\%$ энтерококков, сахарозу — только одна культура. Также исследуемые культуры энтерококков показали неоднородность в протеолитической активности: $73,3 \pm 8,0\%$ *E. faecalis* ферментировали молоко и $35,0 \pm 10,9\%$ — разжижали желатин. Гемолитическая активность отмечена у $56,7 \pm 9,0\%$ *E. faecalis*, которая выявлялась двух типов: α - (у $20,0 \pm 7,3\%$ культур) и β -гемолиз (у $36,7 \pm 8,8\%$ энтерококков). Выявлена лецитиназная активность у $33,3 \pm 9,8\%$ *E. faecalis* и слабая липолитическая активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмеченная вариabельность ферментативной активности факторов, связанных с патогенностью, выявила фенотипическую неоднородность энтерококков, что, возможно, имеет определенную диагностическую значимость.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

© В.В. Мясоедов, Н.И. Макеева, В.А. Головачева, М.М. Мишина, Ю.А. Мозговая, Е.А. Макеева, Ю.М. Мишин

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Трудности лечения многих бактериальных инфекций, в том числе и пиелонефритов, связаны с формированием в организме больного микробных биопленок.

Цель исследования: изучить этиологические особенности пиелонефрита у детей раннего возраста и способность патогенов образовывать биопленки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 198 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, находившихся на обследовании и лечении в нефрологическом отделении КУОЗ «Харьковская городская детская клиническая больница № 16» по поводу пиелонефрита.

Для достижения поставленной цели использован микробиологический метод по общепринятым схемам выделения и идентификации микроорганизмов. Тестирование изоляторов на способность образовывать биопленки проводилось в плоскодонных полистироловых 96-ячеистых планшетах. Оптическая плотность сформированных биопленок измерялась на ридере Multiskan EX 355. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проведено с применением полистироловых пластин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что в 28–57% случаев течение пиелонефрита было мало- или бессимптомным.

Выявлено, что ведущими факторами развития пиелонефритов у детей в 80,6% случаев являются представители семейства *Enterobacteriaceae*: *E. coli* (32,8%), *K. pneumoniae* (26,8%), *Proteus vulgaris* (11,8%), *P. mirabilis* (9,2%). Обращает на себя внимание тот факт, что среди возбудителей пиелонефрита повысился удельный вес *S. pyogenes* — 8,4%. В 7% случаев был выделен *S. aureus* и в 1,6% случаев — *P. aeruginosa*. Все выделенные изоляты были способны формировать плотные биопленки. Причем наиболее активная продукция планктонных клеток и формирование плотной биопленки отмечается у штаммов *K. pneumoniae* по сравнению с другими изолятами. Большинство изолятов в планктонной форме резистентны к препаратам тетрациклинового ряда и к пенициллинам, за исключением кокков. В основном штаммы оказались чувствительны к цефалоспорином (62,3–75,6%), фторхинолонам (63,2–86,7%) и карбапенемам (68,7–85,7%).

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что на современном этапе назначение антибактериальной терапии при пиелонефрите необходимо проводить не только с учетом выделенной флоры и ее чувствительности, но и принимая во внимание способность изолятов образовывать биопленки.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ И ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ В ТЕКУЩЕМ И ПРЕДЫДУЩЕМ ДЕСЯТИЛЕТИЯХ

© Н.С. Настаушева, О.А. Жданова, Т.Л. Настаушева, В.П. Ситникова

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекция мочевой системы (ИМС) является частой патологией мочевыделительной системы у детей любого возраста. У пациентов с врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей пиелонефрит может приводить к развитию хронической болезни почек (ХБП).

Цель работы: изучение особенностей течения рецидивирующей ИМС и пиелонефрита, ослож-

ненных развитием ХБП у детей с 10-летним интервалом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено исследование анамнестических, клинических и лабораторных данных у 210 детей с рецидивирующей ИМС (2 и более обострений). 110 детей (I группа) обследованы в 2001–2002 годах, 100

детей (II группа) — в 2010–2011 годах. Возраст детей в I группе был от 3 до 17 лет, средний возраст — $11,1 \pm 3,9$ года. Среди них было 36 мальчиков (32,7%) и 74 девочки (67,3%). Вторую группу составили дети от 1 года до 17 лет (средний возраст — $9,3 \pm 4,5$ года), мальчиков было 29 человек (29,0%), девочек — 71 (71,0%). У 89 детей (80,9%) в I группе и 74 (74,0%) во II группе ИМС протекала на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Первую стадию ХБП в I группе имели 94 ребенка (85,5%), 2-ю — 16 человек (14,5%). Во II группе с 1-й стадией ХБП наблюдалось 93 пациента (93,0%), со 2-й — 7 детей (7,0%). Группы отличались только по возрасту — во II группе были младше на 2 года ($p < 0,05$). Для анализа различий между двумя группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни и 5%-й уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей I группы (2001–2002) позже зафиксирован первый эпизод ИМС (в среднем

в 6,8 года) по сравнению со II группой больных (2010–2011). Во II группе детей были выше лейкоцитурия, уровень лейкоцитов крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Во II группе чаще было 2 и 3 обострения ИМС в год, в I группе — 1 обострение в год ($p < 0,05$). У детей II группы нарушение функции концентрирования почек (по пробе Зимницкого) выявлено в 35,0%, в I группе — в 21,8%; гематурия — в 53,0%, в I группе — в 18,2% ($p < 0,05$). *E. coli* оставалась преобладающим микробом в моче в обеих группах. *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* чаще выявлялись у детей II группы, *Streptococcus spp.* и *Korinebacteria* — у детей I группы.

ВЫВОДЫ

Микробно-воспалительный процесс, протекающий на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, у современных детей имеет более раннее начало, чаще вызывается нетипичной флорой, чаще рецидивирует и приводит к более раннему развитию хронической болезни почек.

ТЕЧЕНИЕ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОГО РЕГИОНА С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ

© Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина, О.А. Жданова, О.В. Гурович

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

Нефротический синдром является одной из актуальных проблем педиатрической нефрологии. В последние годы увеличивается число пациентов с прогрессирующим течением заболевания, резистентностью к терапии. Вопросы прогноза заболевания в зависимости от возраста, вида терапии требуют дальнейшего изучения.

Целью нашего исследования явилось изучение течения заболевания у детей с первичным нефротическим синдромом в зависимости от возраста дебюта болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано течение нефротического синдрома у 89 детей, находившихся под наблюдением в Воронежской областной детской клинической больнице № 1 в 1999–2014 годах. Мальчиков было 50 человек (56,2%), девочек — 39 человек (43,8%). Все дети разделены на три возрастные группы в зависимости от возраста к началу нефротического синдрома: I группа — от рождения до 3 лет — 30 человек (33,7%), II группа — от 3 до 10 лет — 40 детей (44,9%), III группа — старше 10 лет — 19 детей (21,3%). У всех пациентов лечение начиналось

со стандартной терапии преднизолоном, при отсутствии ремиссии добавлялись цитостатики и пульс-терапия (14 человек, 15,7%) или только пульс-терапия (7 детей, 7,9%). Течение нефротического синдрома оценивали за период от 2 до 15 лет. Сравнение исследуемых групп проводилось по критерию χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ремиссия на стандартной терапии преднизолоном в I группе наступила у 29 детей (96,7%), во II группе — у 37 детей (92,5%) и значительно реже в III группе — у 3 человек (15,8%), $p < 0,05$. Стероидочувствительный вариант (без развития гормонозависимости) отмечался в I группе у 18 человек (60,0%), во II группе — у 36 детей (90,0%) и в III группе — только у 3 детей (15,8%), $p < 0,05$. Стероидозависимый вариант наблюдался значительно чаще в I группе — у 8 детей (26,7%), чем у пациентов других возрастных групп: у 1 ребенка (2,5%) во II группе, в III группе не было детей с развитием стероидозависимости ($p < 0,05$). Гормонорезистентный вариант в I группе был у 4 детей (13,6%), во II группе у 3 детей (7,5%)

и максимально часто он отмечен в III группе — у 16 детей (84,2%), $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ

Дети с дебютом первичного нефротического синдрома в возрасте от 3 до 10 лет имели наибо-

лее благоприятное течение заболевания; пациенты, у которых нефротический синдром развивался в возрасте от рождения до 3 лет, чаще давали стероидозависимость; максимальная частота формирования резистентных форм наблюдалась у подростков старше 10 лет.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА С АТОПИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ 1/2, 4, 5-ГО ТИПОВ У ДЕТЕЙ

© Н.В. Нечепоренко, Н.Д. Савенкова, Н.М. Калинина, О.П. Гурина, Е.А. Дементьева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель: оценить клинико-иммунологические особенности нефротического синдрома (НС) с атопией, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией 1/2, 4, 5-го типов у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с НС с атопией, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией (HSV 1/2, CMV, VEB). Применены клинический, морфологический, иммуносерологический, иммуноцитохимический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический методы исследования. Методом проточной цитометрии проводилось исследование субпопуляционного состава лимфоцитов (33 пациента).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 100% случаев в дебюте НС диагностирован клинико-лабораторный комплекс полного, чистого НС, с сохранной функцией почек. В 87,5% случаев дебют НС наблюдался у детей в раннем и дошкольном возрасте. В 67,5% из 40 детей с НС выявлены клинические проявления аллергии и сенсибилизация к пищевым, бытовым, пыльцевым, эпидермальным аллергенам. У 13 из 40 (32,5%) детей с НС диагностирована латентная сенсибилизация (повышение в сыворотке крови специфических IgE, без клинических проявлений аллергии). Повышение общего IgE в сыворотке крови выявлено у 15 из 40 детей (37,5%). По результатам биопсии почки у 8 из 40 детей с НС выявлены минимальные подочитарные изменения.

По результатам иммуносерологического обследования пациентов с НС с атопией в 100% выявлены IgG к вирусам семейства *Herpesviridae* 1/2, 4, 5. Инфицирование 1-м типом герпесвируса установлено в 50% случаев. В 83% случаев у 40 детей с НС выявлены клинические и/или лабораторные признаки активной герпесвирусной инфекции: HSV (тип 1/2) —

у 13 (39,4%), VEB (4-й тип) — у 6 (18,2%), CMV (5-й тип) — у 8 (24,4%), HSV + VEB — у 2 (6,1%), HSV + CMV — 2 (6,1%), VEB + CMV — 2 (6,1%).

По результатам иммунологического исследования методом проточной цитометрии при вирусассоциированном (HSV 1/2, VEB, CMV) нефротическом синдроме у 33 детей, имеющих клинические проявления аллергии, сенсибилизацию к аллергенам, установлены: снижение иммунных клеток с цитотоксическим потенциалом (Т-киллеры, НК-клетки, активированные НК-клетки) в 48,5%, вторичный транзиторный иммунодефицит в 24,2%, В-лимфоцитопения в 48,5%. У детей в рецидиве вирусассоциированного (HSV1/2, VEB, CMV) НС с атопией достоверно чаще установлены снижение числа клеток с киллерной активностью — 68,8%, вторичный транзиторный иммунодефицит — 43,8% ($p < 0,05$). В ремиссии у детей с вирусассоциированным (HSV1/2, VEB, CMV) НС, имеющих клинические проявления аллергии и сенсибилизацию к аллергенам, достоверно чаще регистрировали нормальную иммунограмму. Выявлена резистентность к преднизолонотерапии в пульсовых и стандартных дозах в дебюте (2,5%) и рецидиве (17,5%) при вирусассоциированном НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии и сенсибилизацию к аллергенам.

В результате целенаправленной противовирусной и иммуностимулирующей терапии препаратами рекомбинантного IFN- α (реаферон внутримышечно, виферон и генферон в свечах) в 100% отмечено восстановление чувствительности к преднизолонотерапии.

ВЫВОДЫ

У детей с нефротическим синдромом в активном периоде, имеющих клинические проявления аллергии и сенсибилизацию к аллергенам, транзиторная гормонорезистентность, обусловленная активной герпесвирусной инфекцией 1/2, 4, 5-го типа, выявлена в 20%.

По результатам иммунологического исследования методом проточной цитометрии установлены нарушения клеточного звена иммунитета у детей, имеющих клинические проявления аллергии и сенсибилизацию к аллергенам, при вирусассоциированном нефротическом синдроме в активной стадии: сниженное число иммунных клеток с цитотоксическим потенциалом (Т-киллеры,

НК-клетки, активированные НК-клетки), транзиторный вторичный иммунодефицит, В-лимфоцитопения.

На основании результатов вирусологического и иммунологического обследования обоснована противовирусная и иммуностимулирующая терапия детям с вирусассоциированным (HSV 1/2, VEB, CMV) нефротическим синдромом с атопией.

МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С УРЕТЕРОЦЕЛЕ

© И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дети с уретероцеле могут составлять до 2 % пациентов урологического отделения, представляя группу больных с тяжелым обструктивным мегауретером.

Цель исследования: улучшить результаты лечения детей с мегауретером при уретероцеле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2003 по 2015 год в клинике детской урологии СПбГПМУ эндоскопическое рассечение уретероцеле проведено 73 пациентам. Мальчиков было 32, девочек — 41. Возраст детей варьировал от 1 месяца до 17,8 года, медиана — 0,8. Детей до года было 43. В результате комплексного обследования было отмечено, что правосторонняя патология была у 34 детей (46 %), левосторонняя — у 39 (54 %). Двусторонний обструктивный процесс был у 6 больных. Уретерогидронефроз 4-й степени диагностирован у 20 детей (у 6 с двух сторон), 3-й степени — у 50, 2-й степени — у 3 больных. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс выявлен у 18 детей. Перед вмешательством выполняли цистоскопию, при которой визуализировали уретероцеле, оценивали его перистальтику, положение, возможность эндоскопического вмешательства. Для рассечения использовали эндоскопические ножницы и ниодимовый лазер YAG. У 73 пациентов проведено 79 первичных и 16 повторных эндоскопических операций. Разрез выполняли в месте перехода слизи-

стой пузыря в переднюю стенку уретероцеле. Длительность операции не зависела от использованного инструмента, и при применении лазера составила 30,4 минуты, при использовании ножниц — 31,2 минуты. Частота макрогематурии после рассечения уретероцеле ножницами составила 61 %, после лазерного рассечения — 11 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 6–12 месяцев после эндоскопической операции всем пациентам была проведена динамическая цистография, при которой у 12 пациентов (15,1 %) был выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс высокой степени, связанный с избыточным рассечением ткани уретероцеле. Для устранения рефлюкса у 12 детей потребовалось 12 первичных и 2 повторные эндоскопические имплантации. У пациентов с рефлюксом изначально незначительной степени на фоне эктопического уретероцеле, которым проведено только рассечение без эндоскопической коррекции, во всех случаях отмечена полная регрессия рефлюкса при контрольной цистографии. Проведение нефроуретерэктомии потребовалось в одном случае.

ВЫВОДЫ

Положительные результаты лечения достигнуты у 82,3 % детей после первой операции, у 98 % детей — после необходимых повторных эндоскопических вмешательств.

МАЛОИНВАЗИВНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ЕМКОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

© И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дети, находящиеся на разгрузочном дренировании в течение нескольких лет, имеют детрузор

с критически малой емкостью, составляющей несколько миллилитров, с атрофией мышечного слоя, неспособный к растяжению и накоплению мочи.

Цель исследования: улучшение результатов лечения детей с редукцией пузырной емкости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии Педиатрического университета с 2009 по 2015 г. наблюдались 5 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет с редукцией объема после операций высокого отведения мочи. Длительность «сухого мочевого пузыря» составила от 1 года до 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Емкость мочевого пузыря по данным цистогрфии составляла от 3 до 20 мл. У 2 детей диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс высокой степени в нижний отдел мочеточника, с выбросом контраста из уретерокутанеостомы. Уродинамическое обследование показало во всех случаях высокую степень ригидности стенки мочевого пузыря на фоне его критически малой емкости. Для увеличения пузырного объема гидродинамически воздействовали на мочевой пузырь, активно наполняя его через аппендикостому у 1 ребенка, у 2 детей — по мочевому катетеру, у 2 — через уретеростому. Использованы системы для капельных вливаний, присоединенные к мочевому полихлорвиниловому катетеру и поднятые на высоту 100–140 см.

После проведения катетера начинали подавать жидкость до ощущения значительного позыва, по-

сле чего подачу жидкости прекращали и продолжали гидробуживание в течение 20 минут. По достижении емкости в 15–30 мл выполняли ботулинотерапию детрузора всем пациентам 1 раз в 6 месяцев. Сроки лечения составили от 12 до 60 месяцев. Емкость мочевого пузыря в среднем увеличивалась на 4,7–22,3 мл в месяц (в среднем — 11,2 + 7,6 мл). Ботулинотерапия детрузора проведена дважды каждому ребенку. Все дети с сохранной уретрой в дальнейшем оперированы с закрытием уретерокутанеостом и формированием физиологической деривации мочи. Самостоятельное мочеиспускание сформировано у 3 пациентов, один из них не имеет остаточной мочи. Двое детей нуждаются в постоянной катетеризации мочевого пузыря, в одном случае в связи с его неполным опорожнением, в другом у пациента уретра облитерирована, деривация мочи происходит по аппендикостоме.

ВЫВОДЫ

Гидробуживание мочевого пузыря на фоне этапной ботулинотерапии детрузора имеет высокую эффективность у всех пациентов с длительным синдромом «сухого мочевого пузыря» и редукцией его емкости, позволяя нормализовать уродинамику, добиться состояния здорового мочевого пузыря в половине случаев и значительно увеличить социализацию у всех пациентов.

БАЛЛОНИРОВАНИЕ СТРИКТУРЫ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ УРЕТЕРОГИДРОНЕФРОЗЕ У ДЕТЕЙ

© И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев, М.И. Комиссаров

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ

Травматичность хирургических вмешательств при уретерогидронефрозе (УГН) у детей актуализирует задачу минимизации хирургической инвазии.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

Оценить безопасность и эффективность лечения УГН у детей методом баллонной дилатации уретровезикального сегмента (БД УВС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2009 по 2015 г. в клинике урологии СПбГПМУ проведена баллонная дилатация стриктуры мочеточника 28 пациентам с обструктивным мегауретером, из них девочек 6, мальчиков 22. Возраст пациентов составлял от 1 месяца до 14 лет, в среднем — 2,6 года. Показанием к БД УВС являлась непротяженная стриктура внутривезикального отдела

мочеточника. Операцию БД УВС выполняли под рентгенконтролем. Использовали баллонный катетер высокого давления и мануальный компрессор. Баллонный катетер с диаметром наконечника 9 или 15 Шарьер устанавливали по проводнику в зону стриктуры. Увеличивали давление в баллоне до 8–30 атмосфер. Расправление баллона с исчезновением талии зафиксировано во всех случаях. После удаления баллонного катетера устанавливали стент на срок от нескольких дней до 10 месяцев. Продолжительность стентирования мочеточника в среднем составила 76 суток, с колебанием от 10 дней до 11 месяцев. Сроки стентирования определялись тяжестью поражения и динамикой ультразвуковой картины, проходимостью стента. У 16 детей стент удален в плановом порядке, в 2 случаях потребовалось экстренное удаление в связи с его непроходимостью.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В срок от 6 до 24 мес. обследованы 22 пациента. В катamnезе у 15 из них отмечалось снижение активности пиелонефрита и нормализация показателей в анализах мочи, в 7 случаях имело место усиление или сохранение прежнего уровня активности пиелонефрита. Динамика ультразвуковой картины коррелировала с результатами экскреторной внутривенной урографии, положительный результат отмечен в 17 случаях, у 10 детей достигнута нормализация показателей уродинамики верхних мочевых путей. У 5 пациентов положи-

тельная динамика отсутствовала, им проведена операция.

ВЫВОДЫ

Применение баллонной дилатации уретровезикального сегмента при обструктивном УГН является безопасным и эффективным методом лечения, позволяет отказаться от проведения открытого хирургического вмешательства у 77% обследованных пациентов. Данный способ дилатации УВС следует рассматривать как методику первой линии терапии, особенно в группе пациентов раннего возраста.

ТЕСТИКУЛОПАТИЯ У ПОДРОСТКОВ С ВАРИКОЦЕЛЕ

© И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев, М.И. Комиссаров

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ

Необходимость исследования продиктована частотой варикоцеле у 1 из 6 мальчиков, неоднозначностью мнений о влиянии его на фертильность.

Цель исследования: оценить встречаемость и динамику тестикулопатии при варикоцеле у мальчиков-подростков до и после рентгенангиохирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2008 по 2015 г. в клинике детской урологии Педиатрического университета проходили лечение варикоцеле 366 подростков в возрасте 9–17 лет. Рецидивное варикоцеле (после предыдущего хирургического вмешательства) имелось у 28 пациентов. Перед операцией выполняли УЗИ органов мошонки с доплерометрией, определяли объем яичек. У 46,5% подростков отмечено отставание в развитии левого яичка: на 5–10% у 42 (11,5%), на 10–15% у 27 (7,4%), на 15–20% у 35 (9,6%), на 20–25% у 23 (6,3%), на 25–30% у 19 (5,2%), более 30% у 24 (6,5%). У 116 пациентов с гипоплазией или посттравматической атрофией правого яичка превалировал размер левого яичка (в среднем на 34%, у 15 > 50%). Для коррекции варикоцеле использовали рентгенангиохирургический способ лечения. Показанием к нему являлось варикоцеле III степени. В левые внутренние семенные вены через катетер устанавливали эмболизационные нитиновые или платиновые спирали с памятью формы (от 2 до 15 спиралей), в 80% использовали сочетание спираль + склерозант.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рецидив варикоцеле выявлен у 5 из 366 детей после лечения при контрольном осмотре через 6–12 месяцев. Все 28 пациентов, имевших рецидив варикоцеле после первичного хирургического вмешательства, излечены после первой эндоваскулярной окклюзии. Рост левого яичка при контрольном УЗИ зафиксирован у 14 детей (30,4%) с имевшейся ранее тестикулопатией, без изменений — у 13 (28,3%), прогрессирование патологических изменений — у 19 (41,3%).

ВЫВОДЫ

Развитие левого яичка у 46,5% подростков с варикоцеле 3-й степени выражается в волюмометрическом диссонансе с правым яичком. Устранение варикоцеле у детей с тестикулярными нарушениями приводит к улучшению развития у 30,4% пациентов, у 41,3% патологические изменения прогрессируют и после успешного устранения варикоцеле. Эффективность эндоваскулярной окклюзии составила 99% при полном отсутствии таких характерных для хирургического лечения осложнений, как длительный скротальный болевой синдром и водянка левого яичка. Наибольшая эффективность лечения отмечена в группе детей с рецидивным варикоцеле после лапароскопической операции Паломо, что определяет метод рентгенангиохирургии как первую линию в лечении таких пациентов.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

© И.Б. Осипов, Д.А. Лебедев, Е.В. Сафрошина

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ

Высокая частота встречаемости и необходимость оптимизации лечебной тактики определяют показания к комплексным эндоскопическим вмешательствам (КЭВ) при лечении сочетанной урологической патологии.

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность КЭВ в группе пациентов с сочетанной патологией органов мочевой системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2009 по 2015 год в клинике детской урологии СПбГПМУ эндоскопические вмешательства проведены 983 пациентам с нарушениями уродинамики. Определены варианты сочетанной патологии у 74 детей: клапан задней уретры (КЗУ) в сочетании с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) у 14 пациентов, с обструктивным мегауретером (ОМ) — у 2, уретероцеле (УР) с ПМР — у 8, дезадаптированный нейрогенный мочевой пузырь (ДНМП) и ПМР — у 27, ДНМП и ОМ — у 2, ДНМП с хроническим циститом и цисталгией — у 5, с уретральной сфинктерной недостаточностью (УСН) — у 8, ДНМП + гипертонус уретрального сфинктера (ГУС) — у 4, УСН + ПМР — у 2, ДНМП + ГУС + ПМР — у 2 больных. Выполнено 74 первичных и 12 повторных комплексных эндоурологических вмешательств, что составило 7,5% от всех эндоскопических процедур: лазерная вапоризация (ЛВ) КЗУ в комбинации с эндоскопическим лечением

(ЭЛ) ПМР в 14 случаях, со стентированием мочеточника (СМ) при ОМ — в 2. Лазерное рассечение уретероцеле (ЛРУ) проведено одновременно с ЭЛ ПМР у 8 детей, ботулотоксинотерапия (БТТ) ДНМП с ЭЛ ПМР — у 27, БТТ со СМ — у 2, БТТ и этаноловая блокада тригональной зоны (ЭБТЗ) — у 5, БТТ и гелевая пластика шейки мочевого пузыря (ГПШМП) — у 8, БТТ детрузора с БТТ при ГУС — у 4, БТТ + ГПШМП + ЭЛ ПМР — у 2 детей, БТТ детрузора + при ГУС + ЭЛ ПМР — в 2 случаях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение комплексных малоинвазивных эндоурологических технологий позволило эффективно улучшить состояние пациентов с тяжелыми сочетанными нарушениями уродинамики во всех случаях, значительно сократить сроки пребывания в стационаре в послеоперационном периоде. Улучшение состояния мочевых путей подтверждено клиническими, лабораторными, уродинамическими данными, результатами рентгеноурологического обследования, что позволяет положительно оценивать опыт эндоскопических операций при сочетанной патологии мочевой системы.

Использование комбинаций методов эндоскопической терапии расширило профиль возможностей отделения. Риск возникновения технических трудностей и увеличения числа интраоперационных осложнений определяет сложность эндоскопических операций такого типа.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОЧЕИСПУСКАНИЯ У ДЕТЕЙ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ

© И.Б. Осипов, С.А. Сарычев, А.Ю. Щедрин, Д.А. Лебедев, А.И. Осипов, Е.В. Соснин

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: оценить эффективность мочеиспускания у детей с пороками развития центральной нервной системы (ЦНС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность мочеиспускания оценена у 150 детей с пороками развития ЦНС в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст — 10 лет). В исследование включены дети со спинномозговыми грыжами (90), сакральными дисплазиями (25), патоло-

гическими образованиями позвоночника (17 и 6) и другими аномалиями ЦНС (12). У всех пациентов отмечалось нарушение рефлекторной активности мочевого пузыря (МП): арефлексия у 110, гипорефлексия у 25, гиперрефлексия у 15. Оценка эффективности мочеиспускания производилась на основании изучения ритма мочеиспусканий, показателей урофлоуметрии и ультразвукового определения остаточной мочи. Мочеиспускание считали эффективным при остаточном объеме мочи не более 10%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дети с гипо- и гиперрефлекторным МП (40) молчалились самостоятельно, однако остаточный объем мочи зафиксирован у 30 из них. Мочеиспускание было недостаточно эффективным у 23 детей с гипорефлекторным МП и у 7 с гиперрефлекторным МП. 36 пациентов с арефлекторным МП (33%) опорожняли МП, используя вспомогательную мускулатуру (прием Crede), но только 12 из них не имели существенного количества остаточной мочи. 74 ребенка (66%) теряли мочу при различной степени наполнения МП капельно или малыми порциями не более 20 мл. Недержание мочи отмечалось у всех пациентов с пороками развития ЦНС: ургентное у 11, стрессовое у 10, смешанное у 24, непрерывное у 105. В подавляющем большинстве случаев непрерывное недержание мочи наблюдалось при арефлекторном МП, ургентное — при гиперрефлекторном МП и смешанное — при гипореф-

лкторном МП. При арефлекторном МП средняя скорость составила $3,0 \pm 1,6$ мл/с, при гипорефлекторном — $6,8 \pm 2,5$ мл/с, при гиперрефлекторном — $10,3 \pm 3,1$ мл/с.

ВЫВОДЫ

Практически у всех пациентов с аномалиями ЦНС отмечаются нарушения эвакуаторной функции МП. Также у больных этой группы отмечается недержание мочи, особенности которого зависят от рефлекторной активности МП. Клинически значимое нарушение эвакуаторной функции МП выявлено у 89% детей с арефлекторным, у 92% с гипорефлекторным и у 47% с гиперрефлекторным МП. Неотъемлемым компонентом дисфункции МП при аномалиях ЦНС является снижение скорости мочеиспускания. К тому же отсутствие нарушений эвакуаторной функции МП у детей с миелодисплазией не обеспечивает полного контроля над удержанием мочи.

МАССА ТЕЛА НОВОРОЖДЕННОГО КАК ОДИН ИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ЕГО ЗДОРОВЬЯ

© Д.С. Осмоловский¹, В.Н. Лучанинова², С.В. Осмоловский¹

¹Краевой центр восстановительной медицины и реабилитации, г. Владивосток;

²ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток

В начале ХХI в. в большинстве европейских стран отмечается стабилизация продольного роста и процессов полового созревания детей при резком увеличении показателей массы тела и жирового слоя, что, вероятно, является следствием меняющегося качества и образа жизни населения развитых стран (Баранов А.А., Кучма В.Р., 2013).

Цель исследования: анализ показателей массы тела новорожденных России, в том числе детей с перинатальным поражением центральной нервной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения сравнительной характеристики показателей массы новорожденных взяты опубликованные данные ряда авторов начала ХХ в. (Л.С. Троицкая, Москва, 1914–1919 гг.; А.О. Гершензон, Москва, 1921–1926 гг.; Л.Н. Адамович и Р.Я. Миттельман, Ленинград, 1935 г.) и интегративные показатели Приморского краевого медицинского информационно-аналитического центра за последние 15 лет, а также весовые характеристики 728 детей с перинатальной энцефалопатией (ПЭП).

Анализ проводился в форме сопоставления количественных показателей новорожденных (в процентном соотношении) по шести весовым группам:

1-я — вес новорожденных менее 2500 г, 2-я — 2501–3000 г, 3-я — 3001–3500 г, 4-я — 3501–4000 г, 5-я — 4001–4500 г, 6-я — 4501 и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе новорожденных с массой тела менее 2500 г соотношение детей начала прошлого века и новорожденных Приморского края составило 6,85 против 6,47%, в то время как в группе детей с перинатальным поражением центральной нервной системы процент маловесных новорожденных составил 16,3%. Во второй группе соотношение составило 18,7 против 18,0% и 18,4% детей с ПЭП; в третьей: 41,25, 39,03, 28%; в четвертой — 24,3, 26,1, 20,6%; в пятой — 7,7, 8,6, 4,7%; в шестой — 1,2 против 1,8% и 2,5% детей с ПЭП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в Приморском крае отмечается значительный рост числа новорожденных детей с большой массой тела в сравнении с показателями первых десятилетий ХХ в. Среди детей с перинатальной энцефалопатией значительную часть занимают как маловесные недоношенные дети с внутриутробной (пренатальной) гипотрофией, так и крупные дети.

ПРИМЕНЕНИЕ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ МЕТОДОВ ПРИ МОНИТОРИНГЕ ИЗМЕНЕНИЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И КОНТРОЛЕ ТЕРАПИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ НЕФРОПАТИЙ

© Л.Д. Панова, Р.Р. Фархутдинов, Э.Н. Ахмадеева, Р.З. Ахметшин, Г.М. Галиева

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Республика Башкортостан

АКТУАЛЬНОСТЬ

Установлено, что гипероксидация играет важную роль в генезе мембранодеструктивных процессов при заболеваниях почек. Изменение процесса свободнорадикального окисления (СРО) в организме обычно предшествует появлению клинических симптомов заболевания. Перспективным способом изучения СРО является регистрация сверхслабого свечения, возникающего при взаимодействии радикалов — хемилюминесценции (ХЛ).

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности лечения перинатального поражения почек путем раннего выявления нарушений СРО фагоцитирующих клеток крови методом регистрации ХЛ крови, СРО в тканях почек методом регистрации ХЛ мочи и коррекции данного процесса с учетом влияния препаратов на оксидативный стресс.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 96 младенцев с различной перинатальной патологией почек (ишемическая нефропатия, дисметаболическая нефропатия, инфекция ОМС, интерстициальный нефрит, транзиторная почечная недостаточность).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено нарушение процессов СРО у новорожденных с заболеваниями ОМС независимо от нозологии. Повышение активности СРО, выявленное

методом ХЛ крови и мочи, коррелировало с увеличением в крови одного из продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида. Ускорение генерации активных форм кислорода (АФК) в крови и моче соответствовало тяжести поражения почек.

На модельных системах и крови детей *in vitro* изучено влияние ксидифона, тиосульфата натрия и БАД — лецитина на генерацию АФК, кислород-зависимый метаболизм фагоцитов и ПОЛ. Стимулирующее влияние на генерацию АФК фагоцитами при снижении функционального резерва клеток оказывал лецитин, в больших дозировках он проявлял антиоксидантные свойства. Тиосульфат натрия и ксидифон угнетали генерацию АФК, оказывая мембраностабилизирующий эффект, причем у тиосульфата антиоксидантное действие было более выражено. На ПОЛ препараты оказывали разнонаправленное воздействие: ксидифон практически не влиял, а тиосульфат натрия в максимальных дозировках угнетал ПОЛ.

Таким образом, исследование ХЛ крови и мочи можно рекомендовать для мониторинга изменения СРО при различных нефропатиях и медикаментозных воздействиях на организм. Влияние препаратов ксидифона и тиосульфата натрия, а также лецитина на генерацию АФК и ПОЛ разнонаправленно, что необходимо учитывать при их использовании в неонатальной практике.

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК ПРИ ТОКСОКАРОЗЕ

© Ю.В. Пчельников, Ю.Т. Никулин, Е.Ф. Пчельникова

УО «Витебский государственный медицинский университет» Республика Беларусь, г. Витебск

Токсокароз вызывается миграцией в тканях хозяина личинок нематод семейства псовых, реже кошачьих и характеризуется длительным рецидивирующим течением.

Ведущую роль в патогенезе играют иммунологические реакции организма в ответ на инвазию. Экскреторно-секреторные антигены личинок приводят к развитию реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Реакция носит пролиферативный харак-

тер. Многочисленные и единичные гранулемы могут обнаруживаться практически во всех органах.

Клинический синдром, вызванный миграцией личинок гельминтов, очень вариабелен. Анализ научных публикаций по токсокарозу показывает отсутствие систематизированных сведений о поражении почек при данной патологии.

Целью работы явилось обобщение литературных данных о поражении почек при токсокарозе,

собственных результатов по экспериментальному токсокарозу и клинического наблюдения.

В эксперименте использовали мышей линии СВА, зараженных эмбрионированными яйцами *T. canis*. Контроль — интактные мыши. Материал фиксировали. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Описаны отдельные случаи токсокароза с вовлечением почек. Например, А.С. Ходасевич и др. (1998) описали случай смерти от легочного кровотечения 6-летнего ребенка, страдавшего токсокарозом. Оценивая поражение органов и систем, они отметили очаговый интерстициальный нефрит сопровождавшийся лимфогистиоцитарными инфильтратами с примесью эозинофилов.

Египетские паразитологи S.M. Nada et al. (1996) обследовали на токсокароз 88 детей с почечной патологией. Среди больных 10,7% оказались серопозитивными. Двое больных из этой группы имели нефротический синдром. А.К. Shetty, D.H. Aviles (1999) описывают случай нефротического синдрома у 7-летнего мальчика, совпавшего по времени с токсокарозной инвазией, которая подтверждалась высокими титрами специфических IgM-антител. Авторы считают, что нефротический синдром является результатом поражения почек вследствие токсокарозной инвазии. P.G. Zotos et al. (2006) представили наблюдение и убедительные доказательства висцеральной формы токсокароза, проявившейся мезангиопролиферативным гломерулонефритом с выраженным нефротическим синдромом. Применение в терапии альбендазола (10 мг/кг дважды в день в течение 7 дней) дало четкий положительный результат.

Безусловно, выраженность клинических проявлений токсокароза определяется интенсивностью инвазии, распределением личинок в органах и тканях, особенностями иммунного ответа организма.

Обращает на себя внимание возможность избирательного поражения почек с развитием мезангиопролиферативного гломерулонефрита. Клинические наблюдения подтверждаются результатами экспериментальных моделей токсокароза: гистологические исследования почек мышей, инвазированных

ных в эксперименте яйцами *T. canis*, выявили очаговый или диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит (Casarosa L. et al., 1992).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По нашим данным, изменения со стороны эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев отмечались уже на 2-е сутки. На 7-е сутки деструктивные изменения встречались в значительном количестве нефроцитов проксимальных канальцев и появлялись в дистальных извитых канальцах. К 14-м суткам помимо отмеченных патологических изменений регистрировались лимфоцитарные инфильтраты вокруг почечных телец и канальцев нефронов. На 3-й неделе инфильтраты стали многочисленными — отмечались в корковом и мозговом веществе. На 30-е сутки отмечаются выраженные деструктивные изменения клеток проксимальных и дистальных извитых канальцев; некоторые канальцы выглядели полностью разрушенными. После 45–60 суток воспалительные и деструктивные изменения в почках пошли на убыль.

Наблюдение токсокарозного поражения почек. Мальчик М. Б., 10 лет, поступил с жалобами на боли в пояснице, температуру до 38,5 °С, бледность, выраженные отеки. Заболел остро.

Имеющиеся у больного симптомы и лабораторные показатели, с учетом их диагностической ценности по токсокарозу (19 баллов), и титр специфических АТ в ИФА (1:3200) позволили выставить диагноз: «Висцеральная форма токсокароза, проявившаяся острым гломерулонефритом с нефротическим синдромом». Для лечения использовался альбендазол.

ВЫВОД

Безусловно, мы находимся на стадии накопления информации о проявлениях токсокароза. Приведенные в сообщении собственные наблюдения свидетельствуют, что токсокароз может проявиться избирательным поражением органов, в частности почек. Предположить такой вариант течения токсокароза помогает наличие высокой и стойкой эозинофилии в крови и диагностические титры антител.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ЛИМФОМАМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

© Е.А. Рябова^{1,2}, Т.Л. Настаушева^{1,2}, Г.Г. Волосовец^{1,2}, Н.Б. Юдина²

¹ ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России;

² БУЗ «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», г. Воронеж

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лимфомы у детей в настоящее время одни из самых высококурабельных опухолей детского воз-

раста. Влияние лимфом на мочевую систему может быть обусловлено несколькими факторами: механическим действием опухоли, нарушением крово-

снабжения, опухолевой инфильтрацией, развитием острого синдрома лизиса опухоли, токсическим действием химиопрепаратов. При лечении по современным протоколам выживаемость этой категории пациентов составляет от 70 до 95 %. Несмотря на достигнутые успехи, сохраняется и летальность у данной категории больных. Одна из проблем — развитие острого повреждения почек (ОПП). Известно, что ОПП способствует увеличению длительности пребывания в стационаре и повышает риск летальности.

ЦЕЛЬ

Повысить эффективность диагностики и профилактики поражения почек у детей с лимфомами в динамике на разных этапах стационарного наблюдения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 40 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в онкогематологическом отделении БУЗ ВО «ВОДКБ № 1» в период с 01.2008 по 01.2014 с впервые установленным диагнозом «лимфома» в возрасте от 3,4 до 17,5 года ($11,5 \pm 4,7$ года), из них 17 (42,5 %) девочек и 23 (57,5 %) мальчика. Пациенты разделены на две группы с учетом варианта лимфомы. Первую группу составили 28 (70 %) детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Во вторую группу были включены 12 (30 %) детей с неходжкинской лимфомой (НХЛ). Всем больным с целью диагностики поражения мочевой системы проводился следующий комплекс обследования в динамике (до начала, на фоне и после окончания химиотерапии): уровень креатинина и мочевины в сыворотке, анализ мочи по Нечипоренко, расчетная скорость клубочковой фильтрации по Шварцу. С целью оценки концентрационной функции почек проводился анализ мочи по Зимницкому, бактериологическое исследование мочи. Стадию острого повреждения почек у детей с лимфомами определяли по критериям RIFLE-классификации (2004). Использовали визуализирующие методы диагностики (УЗИ-почек). В качестве новых маркеров острого повреждения почек проведено количественное определение цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поражение почек у детей с лимфомами выявлено на этапе проведения полихимиотерапии (ПХТ) и заключалось в повышении уровня креатинина у 45,0 % больных, мочевины у 75,0 % больных, снижении СКФ у 25,0 % больных, появлении протеинурии у 50,0 % больных, гематурии у 22,5 %, лейкоцитурии у 57,5 % больных.

Поражение почек на фоне ПХТ более выражено у детей с НХЛ по сравнению с пациентами с ЛХ и состояло в более частом повышении уровня мочевины, более частом снижении СКФ и относительной плотности мочи.

Увеличение размеров почек по данным УЗИ максимально часто выявлено на этапе полихимиотерапии: у детей с НХЛ в 66,7 % случаев, при ЛХ в 21,4 % случаев.

Острое повреждение почек у детей с лимфомами выявлено в 12,5 % случаев в основном на этапе проведения полихимиотерапии. Летальный исход при НХЛ отмечен только у больных, у которых развивалось острое повреждение почек.

Уровень цистатина С повышался у 30,0 % пациентов с лимфомами на этапе ПХТ, он также являлся значимым маркером для оценки расчетной СКФ по формулам M. Zappitelli et al. (2006), Y. Bouvet et al. (2006) и G.J. Schwartz et al. (2009) вместе с уровнем креатинина сыворотки и ростом ребенка.

Уровень цистатина С на этапе полихимиотерапии у пациентов с НХЛ повышался значимо чаще (в 41,7 % случаев), чем у пациентов с ЛХ (в 25,0 % случаев).

После окончания терапии (в 1-й месяц) уровень цистатина С сыворотки крови сохранялся повышенным преимущественно у детей с НХЛ по сравнению с пациентами при ЛХ ($p < 0,05$). Уровень интерлейкина-18 нарастал на фоне полихимиотерапии у 62,5 % больных и сохранялся высоким после проведения полихимиотерапии у 17,1 % детей с лимфомой. После окончания ПХТ у детей с НХЛ отмечен повышенный уровень ИЛ-18.

ВЫВОД

Пациенты с сохраняющимися повышенными уровнями цистатина С и интерлейкина-18 в крови через 1 месяц после окончания интенсивной терапии требуют динамического наблюдения как группа риска по развитию ХБП.

КАТАМНЕСТИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ 25 ПАЦИЕНТОВ ИЗ 13 СЕМЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ НЕФРОГЕННЫМ НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© О.А. Семенова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Цель: изучить катамнез 25 пациентов для выяснения особенностей течения, лечения врожденного нефрогенного несахарного диабета (ВННД).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 25 пациентов из 13 семей (17 детей и подростков — 12 мальчиков и 5 девочек, 8 взрослых — 5 женщин и 3 мужчин). Использован катамнестический метод для выяснения особенностей начальных проявлений, течения, лечения, исхода ВННД у 25 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 24 пациентов установлены полиурия/полидипсия, гипоосмоляльность мочи, снижение относительной плотности мочи (1001–1003), снижение концентрационного индекса ($23,9 \pm 1,7$) и соотношения осмоляльности мочи и плазмы ($0,40 \pm 0,03$). У 8 детей в грудном возрасте отмечены эпизоды водodefицитной дегидратации с гипернатриемической лихородкой, в старшем возрасте — дневной и ночной энурез, неврозоподобные состояния. Диагностическая проба показала отрицательный тест с DDAVP. ВННД из 25 пациентов характеризовался изолированным симптомокомплексом полиурии, полидипсии, гипостенурии у 21, в ассоциациях с витилиго, нейросенсорной тугоухостью, патологией глаз у 2 (у матери и сына), с кальцификатами головного мозга, лимфатических узлов средостения и перикарда, ожирением, умственной отсталостью и расстройством речи у одной пациентки, с кальцификатами головного мозга и ожирением у одного пациента. Средний суточный диурез у 24 больных ВННД составил $6553 \pm 665,3$ мл/м²/сут. Установлены особенности скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина (СКФ выше у детей

и подростков до 18 лет — $202,7 \pm 17,0$ мл/мин, чем у взрослых пациентов, — $116,7 \pm 17,7$ мл/мин). Осложнениями ВННД у 25 пациентов являлись мегацистис (20%), мегауретер и гидронефроз без анатомической обструкции (20%). Исход в ХПН установлен у 4 (16%), летальный исход — у 2 (в возрасте 3 месяцев и 36 лет). Из 24 больных ВННД 4 не получали и 20 получали терапию диуретиками: изолированную гипотиазидом (3 мг/кг/сут) с препаратами калия — 6 (30%), комбинированную: гипотиазид + индометацин с препаратами калия — 2 (10%), гипотиазид (3 мг/кг/сут) + амилорид (0,3 мг/кг/сут) — 12 (60%). При сравнении 3 режимов терапии диуретиками ВННД (изолированной гипотиазидом, комбинированной гипотиазидом + индометацином и гипотиазидом + амилоридом) установлен положительный эффект комбинированной терапии гипотиазидом и калийсберегающим амилоридом. Вероятность выживания 25 пациентов с ВННД, рассчитанная по методу Е. Kaplan-P. Meier (1958), составила: 5-летняя — 96%, 10-летняя — 96%, 15-летняя — 96%, 20-летняя — 96%, 25-летняя — 85%. Выявлено нарастание суточного диуреза с возрастом пациентов (1–18 лет) с ННД в среднем на $813 \pm 12,0$ мл/год, однако суточный диурез у взрослых не превышает 18–20 л/сут.

ВЫВОД

Сравнительное исследование показало, что у пациентов с ВННД комбинированная терапия гипотиазидом и амилоридом дает лучший эффект, чем комбинированная гипотиазидом, индометацином и изолированная гипотиазидом. В настоящее время возникла проблема терапии детей с ВНН по схеме гипотиазидом и амилоридом в связи с отсутствием в аптечной сети калийсберегающего диуретика амилорида.

ОКАЗАНИЕ ВЫЕЗДНЫМИ БРИГАДАМИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

© П.Ю. Сивенков, А.А. Бойков

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; СПб Городская станция скорой медицинской помощи, г. Санкт-Петербург

Своевременность рассмотрения данной проблемы продиктована стремительным реформировани-

ем здравоохранения в нашей стране, и в частности службы скорой медицинской помощи. На протяже-

нии последних лет наблюдается отток специалистов из врачебного звена скорой медицинской помощи. Эта ситуация вызвана комплексом различных причин, но одна из главных — это увеличение оттока врачей пенсионного возраста и недостаточным количеством молодых специалистов. Между тем обращаемость за медицинской помощью неуклонно растет. Ежедневно в Российской Федерации скорая помощь оказывается в среднем более 130 тысяч человек, являясь первичным звеном догоспитального этапа, когда огромную роль играют время и качество оказания медицинской помощи.

В Санкт-Петербурге, по данным статистических материалов за 2011–2014 годы Министерства здравоохранения Российской Федерации Департамента анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава, уровень общей заболеваемости всего населения в абсолютных числах вырос по сравнению с 2011 годом на 9,1 %. Особого внимания заслуживает детское и подростковое население.

По тем же данным, уровень общей заболеваемости детей от 0–14 лет в абсолютных числах вырос по сравнению с 2011 годом на 11,4 %.

В данной статье прослежена история создания педиатрических бригад и проведен анализ структуры вызовов к детям за 2012–2014 годы Городской станции скорой медицинской помощи Санкт-Петербурга, рассмотрена специфика оказания скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе.

В 1932 году в Ленинграде создан Научно-исследовательский институт скорой помощи и первым его директором стал инициатор создания НИИ — главный врач станции скорой помощи Ленинграда М.А. Мессель, а первым научным руководителем — И.И. Джанелидзе. С организации НИИ скорой помощи начинается научно-методическая работа по вопросам оказания скорой и неотложной помощи. По данным Н.Д. Баратели, в 1932 году была организована первая педиатрическая бригада в службе скорой помощи Ленинграда.

Из доклада М.А. Мессель (в честь 20-летнего юбилея скорой помощи): «Ленинградская скорая медицинская помощь в 1931 году ввела специализированную скорую помощь с круглосуточным дежурством педиатров, гинекологов, психиатров».

В дальнейшем история педиатрических бригад в Ленинграде неизвестна, и лишь в 1970 году на Ленинградской станции скорой медицинской помощи вновь появляется педиатрическая бригада скорой помощи. Старшим врачом был Владимир Николаевич Налитов. Успешное оказание помощи детям послу-

жило основанием развертывания педиатрических бригад скорой помощи, что в последующем привело к созданию педиатрических подстанций. В 1971 году была организована вторая педиатрическая бригада. Эти бригады явились прообразом специализированных реанимационных бригад для помощи детям. Все врачи прошли специализацию по анестезиологии и реаниматологии детского возраста. В 1976 году организована неонатологическая бригада для оказания помощи в родильных домах, не имеющих дежурной педиатрической службы. Всего в 1976 году работало уже 6 педиатрических бригад, в том числе 1 реанимационная и 1 неонатологическая.

В 1977 году количество педиатрических бригад выросло до 12, включая детскую гематологическую бригаду, поэтому создана отдельная педиатрическая подстанция № 20.

В 1986 году 1 декабря сформирована линейная педиатрическая подстанция № 24, заведующим подстанцией назначен Виктор Михайлович Пасин.

С 1 января 1989 года организована вторая педиатрическая подстанция скорой медицинской помощи под номером 27 (в этот период в состав скорой помощи входили пригородные скорые).

В 1994 году расформированы обе линейные педиатрические подстанции, и только 1 июня 2002 года открыта линейная педиатрическая подстанция № 24 по адресу ул. Новосибирская, 15, заведующей подстанцией назначена Галина Николаевна Гусева.

В настоящее время скорую и неотложную помощь детям в Санкт-Петербурге оказывают:

- одна специализированная педиатрическая подстанция № 20;
- одна линейная педиатрическая подстанция № 24;
- 23 отделения детской скорой медицинской помощи при поликлиниках.

Структура вызовов по обращаемости детей за скорой помощью в Санкт-Петербурге на Городскую станцию скорой медицинской помощи. На первое место в структуре вызовов за 2012–2014 годы выходят несчастные случаи, которые в среднем за этот период составляют 46,6 % от всех вызовов к детям. Категория таких вызовов представлена различными травмами, ожогами, отравлениями и прочими несчастными случаями.

Второе место у детей занимают вызовы, связанные с внезапными заболеваниями, к ним относятся заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной системы, инфекционные, неонатологические, хирургические, гинекологические, неврологические, психиатрические заболевания, болезни крови и прочие соматические заболевания. За изучаемый период количество вызовов по описанным выше причинам составило 34 % от всех вызовов к детям.

В структуре вызовов к детям третье место занимают перевозки детей из медицинских учреждений в экстренном и плановом порядке, что составило в среднем 18,95%.

На четвертом месте находятся вызовы, связанные с патологией беременности и родов, — 0,5% от всех вызовов к детям.

В настоящее время должны быть сохранены педиатрические бригады скорой помощи, специалисты которых обладают наибольшими знаниями

и навыками в оказании помощи детям при urgentных заболеваниях и состояниях. Требуется систематическое повышение квалификации сотрудников скорой помощи, проведение семинаров, демонстрации практических навыков, разбор трудных клинических случаев, качественный контроль оказания медицинской помощи, методические пособия, позволяющие принять правильное решение в состоянии «информационного кризиса».

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

© Т.А. Сираева, Р.М. Хайруллина, Л.Р. Кальметьева, З.М. Еникеева

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа, Республика Башкортостан

Одной из основных проблем теоретической и практической нефрологии является прогрессирование хронических заболеваний почек, которое сопровождается нарастанием почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии на терминальной стадии. Гломерулонефрит (ГН) — одна из наиболее тяжелых форм почечной патологии у детей, при которой изменения происходят во многих органах и системах. При ГН происходит поражение эндотелия и базальной мембраны, мезангиальных клеток и мезангиального матрикса капилляров клубочков, а также канальцев и интерстициальной ткани почек. В воспалительный процесс вовлекается интерстициальная ткань, содержащая компоненты соединительной ткани — коллаген, гликозаминогликаны.

Цель работы: изучение особенностей обмена соединительной ткани и уровней провоспалительных цитокинов (моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и интерлейкина-8 (ИЛ-8)) у детей с различными вариантами ГН, определение характера взаимодействия и взаимосвязей маркеров обмена соединительной ткани и клинико-лабораторных показателей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 32 пациента с нефротическим синдромом (из них 6 детей с гормонрезистентным вариантом нефротического синдрома (ГРНС), 26 пациентов — с гормончувствительным вариантом нефротического синдрома (ГЧНС)), 33 ребенка с хроническим ГН с гематурией, 12 детей с острым ГН с нефритическим синдромом (ОГН), 25 здоро-

вых детей. Проведено изучение уровней мочевой экскреции общего оксипролина (ОБОП) и его фракций — свободного (СвОП), пептидсвязанного (ПСО), белоксвязанного (БСО) оксипролина, а также гликозаминогликанов (ГАГ), цитокинов MCP-1 и ИЛ-8 в моче при различных вариантах ГН у детей. Выполнен корреляционный анализ полученных значений мочевой экскреции исследуемых показателей.

В результате исследования установлено, что уровни метаболитов соединительной ткани и мочевой экскреции цитокинов различаются в зависимости от клинического варианта ГН. Повышенная экскреция с мочой общего оксипролина и его фракций выявлена при всех вариантах ГН, увеличение содержания ГАГ обнаружено в моче у детей с ОГН с нефритическим синдромом. Повышенные концентрации в моче MCP-1 и ИЛ-8 обнаружены при ГРНС, при ХГН с гематурией, ОГН; характерным для детей с ГЧНС является сниженный уровень цитокинов в моче. Корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязи мочевой экскреции уровней MCP-1, ИЛ-8, ОБОП, СвОП, ПСО, БСО, ГАГ с клинико-лабораторными показателями при ГН у детей.

ВЫВОД

Анализ результатов определения уровней провоспалительных цитокинов и показателей метаболизма соединительной ткани в моче позволяет предположить их патогенетическую роль в развитии патологического процесса в зависимости от формы ГН. Выделены критерии, позволяющие прогнозировать прогрессирование заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии.

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

© К.А. Смирнов, В.А. Добронравов, О.В. Галкина, И.М. Зубина, Е.О. Богданова, А.В. Смирнов

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Острое повреждение почек (ОПП) является частым осложнением после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Актуальность предполагаемого исследования определяется существенным клиническим и прогностическим значением ОПП при ТГСК и насущной необходимостью разработки подходов к ранней диагностике.

Цель: оценка динамики биомаркеров (БМ) тубулярного повреждения и частоты развития ОПП по данным рутинной диагностики после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациентов после аллогенной ТГСК. В образцах мочи за 7 дней до ТГСК (неделя 0), на неделях 1–4 после ТГСК измерены концентрации БМ (кальбиндин, кластерин, интерлейкин-18 (IL-18), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), глутатион-S-трансфераза (π-класс) (GST-π), протеин хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1). В указанные временные периоды определен креатинин (Cr). ОПП диагностировали согласно классификациям AKIN/KDIGO.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагностика ОПП: доля случаев с ОПП в 1-ю и 2-ю недели после ТГСК — 7%, на неделе 3 — 17%, на неделе 4 — 54% ($p < 0,05$). Частота выявления случаев повышения концентраций 1 и более БМ

на неделе 1 после ТГСК составила 78%, на неделе 2 — 85%, на неделе 3 — 90%. Доля случаев одновременного повышения концентраций 4 и более БМ после ТГСК прогрессивно увеличивалась: 6% — до ТГСК и 38% — на неделе 4 после ТГСК. К неделе 4 только в 6% случаев не зарегистрировано повышение БМ, а кумулятивная доля случаев без клинических критериев ОПП составила 40%. Частота развития ОПП возрастала при увеличении числа одновременно повышенных БМ. Выявлены достоверные прямые связи между БМ проксимальных канальцев; дистальных канальцев, а также между БМ, характеризующими как проксимальное, так и дистальное повреждение. ROC анализ показал, что число БМ обладает достаточной чувствительностью в отношении прогноза развития ОПП ($S_{AUC} = 0,69$ ($p = 0,006$)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение концентраций БМ, указывающих на повреждение канальцев, после ТГСК выявляется у большинства пациентов (90%),кратно превышая частоту развития функциональных нарушений (ОПП). Характер изменений молекулярных БМ указывает на «комплексное» повреждение различных отделов канальцев (дистальных > проксимальных). БМ могут быть использованы для оценки субклинического структурного тубулярного повреждения и прогнозирования развития глобальной дисфункции органа — ОПП.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ БЕЛКА — ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА SAA И ЦИТОКИНОВ IL-1β, IL-6 В КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ ПРОТЕИНУРИЮ

© А.А. Степанова, Н.Д. Савенкова, Г.А. Новик, О.П. Гурина, Е.А. Дементьева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: выявить протеинурию у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), сопоставить полученные данные с концентрацией в крови провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и белка — предшественника амилоида (SAA).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследованы протеинурия, концентрация белка SAA и цитокинов IL-1β, IL-6 в крови у 44 пациентов с ЮРА в возрасте от 3 до 17 лет, из них мальчиков — 16, девочек — 28. Допустимые значения нормы концентрации SAA в сыворотке крови — 10–15 мг/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 20 из 44 пациентов (45,5%) диагностирована системная форма ЮРА, у 24 больных (54,5%) — суставная форма ЮРА. Из 44 больных с ЮРА у 26 (59,1%) изменения в анализах мочи не выявлены, у 18 (40,9%) диагностирована протеинурия, из них у 17 выявлена протеинурия менее 0,5 г/сут. У одной больной с вторичным ревматоидным амилоидозом почек при длительности 14 лет системной формы ЮРА протеинурия достигала 33 г/сут, диагностирован тяжелый нефротический синдром (гипоальбуминемия 19 г/л).

У 44 больных в 100% выявлено повышение концентрации белка — предшественника амилоида SAA в крови. Повышенная концентрация IL-1 β в крови выявлена у 20 (45,5%), IL-6 — у 17 (38,6%) из 44 пациентов. При сравнительном исследовании установлено, что концентрация IL-1 β ($91,2 \pm 18,1$ пг/мл) и IL-6 ($80,4 \pm 18,6$ пг/мл) в крови у больных с системной формой ЮРА является достоверно более высокой, чем уровень IL-1 β ($41,4 \pm 10,6$ пг/мл) и IL-6 ($29,8 \pm 5,6$ пг/мл) в крови у детей с преимущественно суставной формой ЮРА ($p < 0,05$). Среди больных с системной формой ЮРА установлен достоверно более высокий уровень IL-1 β ($124,7 \pm 23,6$ пг/мл) и IL-6 ($102,4 \pm 27,8$ пг/мл) в крови у пациентов, имеющих протеинурию,

в отличие от больных, не имеющих протеинурию ($38,4 \pm 16,0$ и $43,2 \pm 15,2$ пг/мл соответственно). Статистически значимого различия концентраций белка SAA в крови у пациентов с системной и суставной формой ЮРА, а также у больных с системной формой ЮРА, имеющих и не имеющих протеинурию, не выявлено ($p > 0,05$). У 44 детей с ЮРА установлены корреляционные связи: положительная корреляция средней степени между повышенными концентрациями в крови белка SAA и IL-1 β (коэффициент Пирсона 0,5); умеренная положительная корреляция концентраций в крови белка SAA и IL-6 (коэффициент Пирсона 0,42).

ВЫВОДЫ

Статистически достоверно установлено, что у детей с системной формой ЮРА, имеющих протеинурию, концентрации белка SAA и цитокинов (IL-1 β , IL-6) в крови достоверно выше, чем у пациентов, не имеющих протеинурию. Повышение концентрации в крови провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и белка — предшественника амилоида SAA, положительные корреляционные связи уровней белка SAA и IL-1 β , SAA и IL-6 свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов в поддержании хронического воспалительного процесса и стимуляции амилоидогенеза у детей с ЮРА.

РЕДКАЯ ФОРМА ТУБУЛОПАТИИ, ПРИВОДЯЩАЯ К ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – СЕМЕЙНАЯ ГИПОМАГНЕЗИЯ С ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЕЙ И НЕФРОКАЛЬЦИНОЗОМ

© М.В. Шумихина, О.Л. Чугунова, А.И. Гуревич, И.В. Канивец

ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, г. Москва;

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Семейная гипомagneзия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом (familial hypomagnesemia, hypercalciuria and nephrocalcinosis) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией генов протеинов плотных контактов клаудина-16. У больных отмечается выраженная гиперкальциурия, нефрокальциноз, мочекаменная болезнь (МКБ) и прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вплоть до развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) на втором-третьем десятилетии жизни. Патфизиологической основой являются нарушения парацеллюлярной реабсорбции магния и кальция в толстой восходящей части петли Генле.

Под наше наблюдение (2015) поступил мальчик из Республики Азербайджан с диагнозом МКБ. Из анамнеза известно, что в возрасте 4 лет по дан-

ным УЗИ выявлен коралловидный камень в правой почке. Камень почки 8 см в диаметре удален хирургически. По данным биохимии крови от 08.04.2014: креатинин — 80 мкмоль/л, паратиреоидный гормон (ПТГ) — 71,8 пмоль/л, магний — 0,61 ммоль/л. Ребенок получал цитрат, витамин D₃. Из семейного анамнеза известно, что брак неблизкородственный. У папы диагностирована МКБ, удаление камня в 8 лет, в настоящее время — рецидивы МКБ, микролиты в обеих почках, функции почек не изменены, уровень магния в крови в норме. У деда по отцовской линии — МКБ. У младшего брата диагностирован МКБ, микролит 2–3 мм в правой почке, в последующем при обследовании выявлена гипомagneзия. Креатинин — 47 мкмоль/л, мочевины — 6,4 ммоль/л, магний — 0,5 ммоль/л, ПТГ — 19,7 пмоль/л, СКФ по формуле Шварца — 110 мл/мин.

Пробанд обследован в марте 2015 г. в связи с МКБ. КОС: рН — 7,393; ВЕ(–) 5,3 ммоль/л (компенсированный метаболический ацидоз). В крови креатинин — 89 мкмоль/л, мочевина — 14 ммоль/л, ЩФ — 285 Ед/л, кальций ионизированный — 1,14 ммоль/л, фосфаты — 1,62 ммоль/л, ПТГ — 10,57 пмоль/л ($N = 1,6–6,9$). Магний снижен до 0,57 мкмоль/л. СКФ по формуле Шварца снижена до 62 мл/мин. Экскреция с мочой бета-2-микроглобулина (бета-2-МГ) повышена до 0,86 мг/л (0,065–0,320), протеинурия — 0,05 г/сут, МАУ — 19 мг/л, оксалурия — 10,7 мг/сут, кальциурия 5,81 мг/кг/сут. Кальций/Сг-индекс — 0,4 мг/мг. По данным УЗИ почек размеры не изменены. Кортикомедуллярная дифференцировка (КМД) снижена с обеих сторон, множественные гиперэхогенные включения в паренхиме. Определяется микролит 6 мм в проекции нижней группы чашечек справа. По данным статической нефросцинтиграфии выявлены диффузно-очаговые изменения паренхимы обеих почек средней степени выраженности. Мальчику с марта 2015 г. назначена терапия, включающая альфакальцидол 0,5 мкг/сут, элькар, магне-В6, блемарен. В результате терапии снижение показателей ПТГ до 9,98 пмоль/л, сохранялось снижение в крови магния — 0,42 ммоль/л. Креатинин снизился до 74 мкмоль/л, что составляет СКФ по ф. Шварца ($k=48,6$) 75 мл/мин. По данным

УЗИ почек через 2 месяца: КМД снижена, определяется синдром «белых пирамидок». Эхогенность коркового вещества умеренно повышена, на этом фоне определяются гиперэхогенные включения. При ЦДК кровоток ослаблен, не прослеживается до капсулы. IR — 0,67–0,71, на дуговых артериях — 0,55–0,57. В лабораторию «Геномед» (Москва) направлена кровь для верификации диагноза (поиск мутаций в гене CLDN16). Физическое развитие: рост — 114 см (SDS роста — –0,52), масса тела — 16,5 кг (SDS массы тела — 0,52, SDS BMI — 1,19).

Данные анамнеза, результаты УЗИ почек (обнаружение конкрементов), статической нефросцинтиграфии (диффузно-очаговые изменения в паренхиме обеих почек со снижением общего объема функционирующей паренхимы), биохимических параметров крови (повышение креатинина и мочевины, ПТГ, снижения магния), биохимических параметров мочи (гиперкальциурия, повышение бета-2-МГ при отсутствии микроальбуминурии), почечный канальцевый ацидоз дают основание диагностировать редкую форму первичной тубулопатии с аутосомно-доминантным типом наследования — семейной гипомагниемии с гиперкальциурией и нефрокальцинозом и почечным канальцевым ацидозом, приводящей к формированию ХПН.



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 ВИНИТИ, 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 medisiner og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN,

Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ).]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ).]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ).]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedigs) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ).] Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ).] Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. 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 нумеро-

ванной подрисовочной 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 подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность /недостоверность различий данных представленных в таблицах рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе "Этические принципы журнала".

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. Тел.: (812) 648-83-60.

E-mail: nl@n-l.ru.

Сайт журнала: <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.