

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Ю.С. Александрович, К.В. Пшенисн*
Сердечно-легочная реанимация в педиатрической
практике: основы и изменения 2015 года5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Р.М. Ахмедова, Л.В. Софронова,
К.Н. Владимирова*
Оценка качества жизни подростков, страдающих
эндокринными заболеваниями16

- А.В. Орлов, М.И. Никитина, А.А. Пашкевич,
В.Н. Ковалев*
Эффективность и безопасность мини-таблетированного
панкреатина пангрол 10 000 ед и 25 000 ед у больных
с муковисцидозом22

- К.И. Пшеничная, Ю.И. Жиленкова*
Дифференцированная оценка показателей обмена
железа при гипохромных анемиях у детей27

- В.И. Гузева, В.В. Гузева, О.В. Гузева*
Сопоставление противосудорожной терапии
с показателями уровня гормонов в сыворотке крови
у девочек с эпилепсией32

- И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий,
В.А. Павленко*
Клиническая эффективность сверхмалых доз
аффинно очищенных антител к белку S-100 у детей
с вегетативным дисбалансом, перенесших острый
обструктивный бронхит43

- Е.Ю. Запезалова, Ю.Б. Ключина, Е.В. Бойцова,
М.А. Кирбятыева*
Клиническое течение и структурные изменения
легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией
в анамнезе50

- А.В. Козлов, Ю.Г. Федюкова, Т.А. Быкова,
И.С. Моисеев, М.А. Эстрина, И.И. Кулагина,
С.Н. Бондаренко, Е.В. Морозова, А.А. Осипова,
А.С. Боровкова, С.В. Разумова, Л.С. Зубаровская,
Б.В. Афанасьев*
Экстракорпоральный фотоферез и антицитокиновая
терапия в лечении стероид-рефрактерной острой
реакции «трансплантат против хозяина» после
аллогенной трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток у детей58

◆ EDITORIAL

- Yu.S. Alexandrovich, K.V. Pshenishnov*
Modern principles of cardiopulmonary resuscitation in
pediatric practice5

◆ ORIGINAL PAPERS

- R.M. Akhmedova, L.V. Sofronova,
K.N. Vladimirova*
Assessment of quality of life of adolescents with
endocrine diseases16

- A.V. Orlov, M.I. Nikitina, A.A. Pashkevich,
V.N. Kovalev*
Minitabletted pancreatin pangrol 10 000 iu and
25 000 iu efficacy and safety in patients with cystic
fibrosis22

- K.I. Pshenichnaya, Yu.I. Zhilenkova*
Differential evaluation of iron metabolism in children with
hypochromic anemia27

- V.I. Guzeva, V.V. Guzeva, O.V. Guzeva*
Comparison of conducted antiepileptic therapy with
indicators of hormones level in blood serum of girls with
epilepsy32

- I.M. Melnikova, Yu.L. Mizernitskiy,
V.A. Pavlenko*
Clinical efficiency of midget doses of the affine cleared
antibodies to S-100 protein at the children with dysfunction
of autonomic nervous system and acute obstructive
bronchitis in anamnesis43

- E.Yu. Zapevalova, Yu.B. Klyukhina, E.V. Boitsova,
M.A. Kirbyatieva*
Clinical current and structural changes of pulmonary
tissue at children with a bronchopulmonary dysplasia
in the anamnesis50

- A.V. Kozlov, Ju.G. Fedukova, T.A. Bykova,
I.S. Moiseev, M.A. Estrina, I.I. Kulagina,
S.N. Bondarenko, E.V. Morozova, A.A. Osipova,
A.S. Borovkova, S.V. Razumova, L.S. Zubarovskaya,
B.V. Afanasyev*
Extracorporeal photopheresis and anticytokine
therapy in the treatment of steroid-refractory
acute graft-versus-host disease after allogeneic
hematopoietic stem cell transplantation
in children58

<i>Т.Т. Батышева, В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Гузева</i>	
Совершенствование доступности и качества медицинской помощи и реабилитации детей с детским церебральным параличом.....	65

<i>В.И. Орел, В.М. Середя, Н.А. Гурьева, Б.Ю. Краснов</i>	
Оценка работы специализированной психиатрической помощи детскому населению.....	73

◆ ОБЗОРЫ

<i>И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха, Н.И. Капранов, Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Е.Л. Амелина, И.К. Ашерова, И.К. Волков, Т.Е. Гембицкая, Е.К. Гинтер, Н.А. Ильенкова, И.П. Каримова, С.А. Красовский, Н.Б. Мерзлова, Л.П. Назаренко, Л.С. Намазова-Баранова, А.Ф. Неретина, В.С. Никонова, А.В. Орлов, С.С. Постников, Т.А. Протасова, С.Ю. Семькин, Д.Ф. Сергиенко, О.И. Симонова, И.Д. Успенская, Л.А. Шабалова, В.Д. Шерман</i>	
Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе».....	80

<i>В.А. Раптанова, А.А. Сперанская, С.Н. Прошин</i>	
Контраст-индуцированные нефропатии (фармакология рентгеноконтрастных средств).....	97

<i>Г.Г. Хубулава, С.П. Марченко, Е.В. Дубова, В.В. Суворов</i>	
Роль модифицированной ультрафильтрации в уменьшении системных проявлений воспаления в кардиохирургии.....	106

<i>А.И. Крылова, Е.А. Сотникова, А.Б. Гольбиц</i>	
Лучевые исследования с контрастным усилением у детей.....	111

<i>Г.Г. Радulesку, Н.В. Матченкова, М.Б. Белогурова</i>	
Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте.....	120

<i>Д.О. Иванов, В.В. Малиновская, В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, Ж.-К. Хакизимана</i>	
Глобальные и педиатрические аспекты лихорадки Зика.....	129

<i>T.T. Batysheva, V.I. Guzeva, O.V. Guzeva, V.V. Guzeva</i>	
Improving the availability and quality of medical care and rehabilitation in children with cerebral palsy.....	65

<i>V.I. Orel, V.M. Sereda, N.A. Gureva, B.Yu. Krasnov</i>	
Estimation of work of the specialized psychiatric help to child's population.....	73

◆ REVIEWS

<i>I.A. Shaginyan, M.Y. Chernukha, N.I. Kapranov, E.I. Kondratyeva, N.Y. Kashirskaya, E.L. Amelina, I.K. Asherova, I.K. Volkov, T.E. Gembitskaya, E.K. Ginter, N.A. Ilyenkova, I.P. Karimova, S.A. Krasovsky, N.B. Merzlova, L.P. Nazarenko, L.S. Namazova-Baranova, A.F. Neretina, V.S. Nikonova, A.V. Orlov, S.S. Postnikov, T.A. Protasova, S.Y. Semykin, D.F. Sergienko, O.I. Simonova, I.D. Uspenskaya, L.A. Shabalova, V.D. Sherman</i>	
Consensus "Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment" Section "Microbiology and Epidemiology of chronic respiratory infections in cystic fibrosis".....	80

<i>V.A. Raptanova, A.A. Speranskaya, S.N. Proshin</i>	
Contrast-induced nephropathy (Pharmacology of X-ray contrast agents).....	97

<i>G.G. Khubulava, S.P. Marchenko, E.V. Dubova, V.V. Suvorov</i>	
Role of modified ultrafiltration in reduce of the systemic inflammatory response syndrome in cardiac surgery.....	106

<i>A.I. Krylova, E.A. Sotnikova, A.B. Golbits</i>	
The use of contrast media in radiology in children.....	111

<i>G.G. Radulesku, N.V. Matchenkova, M.B. Belogurova</i>	
The endocrinologic complications in children after anticancer treatment.....	120

<i>D.O. Ivanov, V.V. Malinovskaya, V.N. Timchenko, T.A. Kaplina, J.-C. Hakizimana</i>	
Global and pediatric aspects of Zika virus infection.....	129

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- М.Д. Бакрадзе, М.И. Петровская, Д.П. Поляков,
А.С. Полякова, А.А. Шавров, В.К. Таточенко*
Распространенная склерома у девочки 11 лет.....135

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

- И. Балчюниене, А.Н. Корнев*
Нарушение плавности речи в нарративе: данные
литовско- и русскоговорящих дошкольников.....142

- Т.О. Новикова*
Младенчество и становление профессионального
родовспоможения в России147

- Т.Д. Василенко, М.Е. Воробьева*
Качество взаимодействия матери и ребенка
как фактор формирования здоровья151

- Т.В. Маликова, Д.Г. Пирогов*
Оценка качества жизни людей с ограниченными
возможностями.....156

- Н.Ю. Заварзина, О.С. Кульбах, Е.Р. Зинкевич*
Особенности усвоения знаний студентами
при изучении дисциплины «Функциональная
анатомия центральной нервной системы».....163

- Е.А. Леушина*
Эмоционально-ценностное отношение к себе
у подростков с хроническими аллергическими
заболеваниями167

- Н.В. Козина, Н.Г. Соколова*
Адаптационный потенциал призывников срочной
службы с дефицитом массы тела.....173

◆ ЮБИЛЕИ

- В.С. Василенко, Е.Б. Карповская*
К юбилею профессора Л.И. Левиной.....178

◆ ИНФОРМАЦИЯ

- Правила для авторов181

◆ CLINICAL CASE

- M.D. Bakradze, M.I. Petrovskaiya, D.P. Polyakov,
A.S. Polyakova, A.A. Shavrov, V.K. Tatochenko*
Extensiv scleroma at 11 years old girl135

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

- I. Balčiūnienė, A.N. Kornev*
Linguistic Disfluency in Story-telling: Evidence from
Lithuanian- and Russian-speaking Preschoolers142

- T.O. Novikova*
Infancy and the First Steps of Professional Midwifery
Schools in Russia147

- T.D. Vasilenko, M.E. Vorobeva*
The quality of interaction between mother and child as a
factor of formation of health151

- T.V. Malikova, D.G. Pirogov*
Assessment of life quality in disabled
individuals.....156

- N.Yu. Zavarzina, O.S. Kulbakh, E.R. Zinkevich*
Features of assimilation of knowledge by students at
the process of studying the discipline “Functional
anatomy of the central nervous system”163

- E.A. Leushina*
The emotionally-valuable attitude
to themselves in adolescents with chronic
allergic diseases.....167

- N.V. Kosina, N.G. Sokolova*
The adaptive capacity of conscripts of urgent service
with the deficit of body weight173

◆ ANNIVERSARIES

- V.S. Vasilenko, E.B. Karpovskaya*
On the 80th anniversary of professor L.I. Levina.....178

◆ INFORMATION

- Rules for authors181

Рецензируемый
научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician

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 ВИНТИ

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)

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: scrcenter@mail.ru

Address for correspondence:

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 23,25.

Тираж 600 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 81.

Подписано в печать 31.03.2016.

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.

© ООО «Издательство Н-Л»

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 (А. Grom), США

д. м. н., профессор В. И. Гузева

д. м. н., профессор Ю. А. Гуркин

д. м. н., профессор Л. А. Данилова

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

д. м. н., профессор Н. Р. Карелина

к. м. н., доцент А. Г. Климов

д. м. н., профессор А. М. Королюк

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. Татевян (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)



УДК: 616.12-008.313.315
DOI: 10.17816/PED715-15

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОСНОВЫ И ИЗМЕНЕНИЯ 2015 ГОДА

© Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснoв

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

Контактная информация: E-mail: Psh_K@mail.ru – Константин Викторович Пшениснoв

Статья принята к печати 01.02.2016

Резюме. Повышение качества оказания мероприятий сердечно-легочной реанимации является одной из наиболее актуальных проблем педиатрической анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Несмотря на то что в последние годы число выживших детей после сердечно-легочной реанимации постоянно растет, число детей младшего возраста среди них по-прежнему невелико, что требует дальнейшего усовершенствования системы оказания реанимационной помощи особенно на догоспитальном этапе. На протяжении двух десятилетий протоколы по сердечно-легочной реанимации регулярно изменяются и дополняются каждые пять лет, что способствует улучшению исходов реанимационных мероприятий. В 2015 году вышли очередные рекомендации American heart association и European resuscitation council по базисной и расширенной сердечно-легочной реанимации у детей, которые и отражены в данной статье. Широкое использование данных рекомендаций позволит существенно улучшить качество оказания реанимационной помощи детям и будет способствовать более благоприятному неврологическому исходу даже после внезапной остановки кровообращения. В настоящей публикации отражены эпидемиологические данные об эффективности и исходах сердечно-легочной реанимации в педиатрической практике, подробно рассмотрены современные принципы базисной и расширенной сердечно-легочной реанимации у детей, особое внимание уделено применению лекарственных средств и дефибрилляции во время реанимационных мероприятий. Представлены выдержки из нормативных документов, регламентирующих прекращение реанимационных мероприятий и констатацию биологической смерти.

Ключевые слова: остановка кровообращения; базисная сердечно-легочная реанимация; расширенная сердечно-легочная реанимация; дети; исход.

MODERN PRINCIPLES OF CARDIOPULMONARY RESUSCITATION IN PEDIATRIC PRACTICE

© Yu.S. Alexandrovich, K.V. Pshenishnov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: Psh_K@mail.ru – Konstantin V. Pshenishnov

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 5–15

Accepted: 01.02.2016

Abstract. Quality improvement of cardiopulmonary resuscitation (CPR) is one of the most urgent problems in pediatric anesthesiology, resuscitation and intensive care. Despite the fact that in recent years the number of surviving children after cardiopulmonary resuscitation is constantly increasing, the number of young children among them, still small, which requires further improvement of provision of intensive care, especially in the pre-hospital stage. In the last two decades the protocols of cardiopulmonary resuscitation are regularly changed and supplemented every five years, which helps to improve outcomes of resuscitative measures. In October/November 2015 came the next recommendations of American Heart Association and European Resuscitation Council for basic and advanced cardiopulmonary resuscitation in children, which is

reflected in this article. Using these recommendations will significantly improve the quality of the provision of intensive care to children and contribute to a more favorable neurological outcome even after a sudden circulatory arrest. This publication reflects the epidemiological evidence on the effectiveness and outcomes of cardiopulmonary resuscitation in pediatric practice, the modern principles of basic and advanced cardiopulmonary resuscitation in children are considered in detail, special attention is given to the use of drugs and defibrillation during resuscitation. Excerpts from the regulating documents governing the termination of resuscitation and ascertaining biological death are presented in this article.

Keywords: cardiac arrest; basic life support; advanced life support; children; outcome.

Попытки восстановления жизни после смерти предпринимались на протяжении многих веков, начиная с появления человека на Земле. Уже в древнегреческой мифологии описана попытка Орфея спасти Эвридику и вернуть к земной жизни силами своей волшебной арфы, однако это ему не удалось из-за желания как можно быстрее увидеть свою возлюбленную.

В Библии описаны несколько случаев воскрешения умерших, наиболее известными из которых являются воскрешение Лазаря Иисусом Христом и воскрешение умершего отрока вдовы пророком Илий.

Первая достоверно известная успешная сердечно-легочная реанимация была выполнена в Оксфорде 14 декабря 1650 года, когда благодаря усилиям двух выдающихся английских врачей Уильяма Петти и Томаса Уиллиса жизнь двадцатидвухлетней Анны Грин была спасена [6].

История современной реаниматологии тесно связана с легендарным именем Петера Сафара, Уильяма Коунховена и нашего соотечественника Владимира Александровича Неговского.

Петер Сафар получил анестезиологическое образование в Пенсильванском университете в 1952 году. В этом же году он стал работать в городе Лима и основал в этой стране первое отделение анестезиологической академии. В 1954 году он становится главным анестезиологом в Baltimore City Hospital, и уже в 1955 году П. Сафар впервые разработал алгоритм сердечно-легочной реанимации (СЛР) и предложил тройной прием для обеспечения проходимости верхних дыхательных путей. С 1961 года П. Сафар работал в Питтсбургском университете, в медицинском центре которого создал крупное отделение анестезиологии и ввел первую в мире программу обучения интенсивной терапии. Кроме этого, он разработал американские стандарты обучения персонала скорой помощи [20].

В 1960 году Уильям Коунховен предложил использовать закрытый массаж сердца при проведении СЛР, сославшись на работу наших соотечественников Н.Л. Гурвич и Г.С. Юньева [5, 8, 19].

В 1961 году основоположник отечественной реаниматологии Владимир Александрович Неговский

впервые заявил о возникновении новой медицинской специальности — реаниматологии на международном съезде травматологов в Будапеште.

С 1980 года в практику сердечно-легочной реанимации широко вошло эндотрахеальное введение таких лекарственных средств, как атропин, диазепам, лидокаин, изопроterenол, налоксон и эпинефрин.

В то же время следует отметить, что, несмотря на достигнутые значительные успехи, проблема сердечно-легочной реанимации, восстановления кровообращения и предотвращения инвалидизации после СЛР остается крайне актуальной [1–3].

Наиболее частой причиной остановки кровообращения у детей является обструкция дыхательных путей тяжелой степени, тяжелая сочетанная травма и септический шок [4, 7, 9].

В обзоре 1993 года, в который вошли данные 14 крупных центров, восстановить кровообращение удалось только у 17,4–58,0%, у которых была начата сердечно-легочная реанимация, но из больницы выписались только 7,0–24,3% [25].

Через десять лет (1999–2003) из пациентов, которым СЛР проводилась вне стационара, выжили только 1–6%, а из реанимированных в стационаре — 17% [10].

По данным 2000 года, в условиях стационара успешная реанимация имела место у 61,2% пациентов, но лишь 32% из них были выписаны из больницы, при этом в первый год после выписки умерло 24,5% пациентов [28].

В 2005 году также были получены данные, не способствующие оптимизму: внезапная кардиальная смерть ежегодно уносит около 400 000 жизней американцев и только 5% из них удается реанимировать при остановке кровообращения вне стационара [14].

По данным эпидемиологических исследований, посвященных остановке кровообращения и исходам сердечно-легочной реанимации у детей, только около 6% пациентов, у которых остановка сердца произошла вне стационара, выживают, при этом только 8% из них проводились адекватные реанимационные мероприятия на догоспитальном этапе [16].

Кроме этого, чаще всего выживают дети старшего возраста (10%) и подростки (13%), в то время как дети

до года (4%) в большинстве случаев погибают [11].

Показатели выживаемости после остановки кровообращения в стационаре существенно выше и составляют в целом 27%, однако в большинстве случаев в данной ситуации также чаще выживают дети с нарушениями сердечного ритма (желудочковая тахикардия), гипоперфузией и брадикардией [22, 23, 27].

По данным зарубежных исследователей, показатели выживаемости детей после остановки кровообращения в стационаре за последние десять лет значительно улучшились, увеличившись с 24 до 39% [15]. В то же время в работе N. Jayagam et al. (2015) было установлено, что соотношение по возрасту среди выживших пациентов остается прежним: наиболее низкие показатели выживаемости характерны для детей первого года жизни (3,3%), а наиболее высокие — для подростков (8,9%) [17].

Именно поэтому на протяжении последних десятилетий каждые пять лет регулярно обновляются и дополняются рекомендации по сердечно-легочной реанимации у взрослых и детей, разработанные экспертами American heart association и European

resuscitation council, причем изменения, внесенные в 2010 и 2015 годах, имеют существенное значение для клинической практики, поэтому мы остановимся на них более подробно.

Основные изменения, внесенные в протокол по сердечно-легочной реанимации в 2015 году, представлены в таблице 1.

Традиционно уже на протяжении многих лет сердечно-легочная реанимация делится на базисную и расширенную. Под базисной подразумевается комплекс неинвазивных мероприятий, которые выполняются без использования дополнительного инструментария (воздуховоды, кардиопампы и др.). О расширенной сердечно-легочной реанимации говорят, когда используются дополнительное оборудование и лекарственные средства.

Согласно рекомендациям Европейского совета по реанимации первым этапом базисной СЛР у детей является оценка состояния и обеспечение проходимости дыхательных путей. Если на фоне проведенных мероприятий самостоятельное дыхание у ребенка отсутствует, незамедлительно проводит-

Таблица 1

Изменения и дополнения в протоколе сердечно-легочной реанимации, внесенные в 2015 году

Год последней редакции	Тема	Рекомендации
2015	Последовательность проведения СЛР	В связи с ограниченным количеством и качеством данных следует продолжать использовать последовательность СЛР, указанную в рекомендациях от 2010 года, которая включает алгоритм С-А-В вместо А-В-С (Класс IIb, LOE C-EO)
2015	Компоненты качественного проведения СЛР: частота и глубина компрессий грудной клетки	Для максимального облегчения обучению СЛР и при отсутствии достаточной доказательной базы у педиатрических пациентов рекомендуется использовать такую же частоту компрессий грудной клетки, как у взрослых: 100–120 в минуту для детей и грудных детей (Класс IIa, LOE C-EO)
2015	Компоненты качественного проведения СЛР: частота и глубина компрессий грудной клетки	Хотя эффективность устройств контроля качества проведения СЛР не оценивалась составителями данных рекомендаций, общее мнение авторов заключается в том, что использование подобных устройств может помочь реаниматору оптимизировать адекватную частоту и глубину компрессий грудной клетки. Таким образом, мы рекомендуем их использование при наличии возможности (Класс IIb, LOE C-EO)
2015	Компоненты качественного проведения СЛР: частота и глубина компрессий грудной клетки	У педиатрических пациентов (от 1 месяца до начала полового созревания) рекомендуется выполнение компрессий грудной клетки как минимум на глубину, равную одной третьей ее диаметра. Это составляет примерно 4 см у грудных детей или 5 см у детей старшего возраста (Класс IIa, LOE C-LD)
2015	Компоненты качественного проведения СЛР: СЛР без вентилиции легких	У педиатрических пациентов с остановкой кровообращения следует применять традиционный алгоритм СЛР (искусственное дыхание и компрессии грудной клетки) (Класс I, LOE B-NR)
2015	Компоненты качественного проведения СЛР: СЛР без вентилиции легких	Асфиксия, которая является причиной большинства случаев остановки кровообращения в педиатрической практике, требует проведения вентилиции легких как составной части эффективной СЛР. Тем не менее СЛР без вентилиции легких эффективна у пациентов с первичной остановкой кровообращения. Если лицо, оказывающее помощь, не желает или не в состоянии проводить искусственное дыхание, мы рекомендуем выполнять СЛР с использованием только компрессий грудной клетки у детей и грудных детей с остановкой кровообращения (Класс I, LOE B-NR)

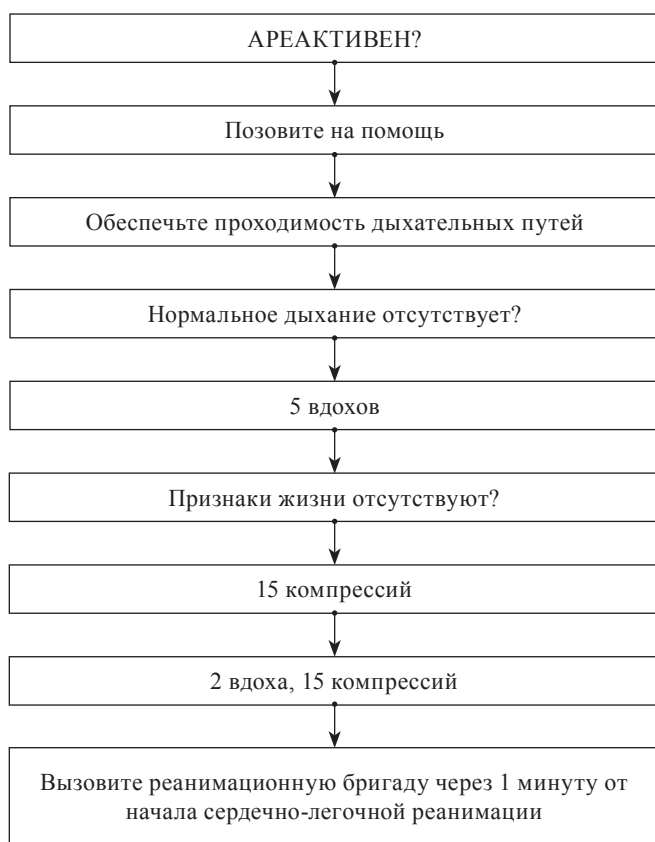


Рис. 1. Алгоритм базисной сердечно-легочной реанимации у детей (Европейские рекомендации, 2015)

ся пять вдохов с последующей оценкой состояния. При отсутствии дыхания и сердцебиений выполняется пятнадцать компрессий грудной клетки с последующим проведением искусственного дыхания и компрессий грудной клетки в соотношении 15:2 (рис. 1). Одним из обязательных элементов алгоритма является вызов помощи, что позволит существенно повысить качество реанимационных мероприятий.

По рекомендациям American heart association при отсутствии адекватного самостоятельного дыхания и пульса первым элементом сердечно-легочной реанимации является проведение закрытого массажа сердца. Если реанимационные мероприятия проводит один спасатель, то соотношение компрессий и ИВЛ составляет 30:2, а если два спасателя — то 15:2 (рис. 2 и 3).

Необходимо отметить, что хотя эксперты American heart association, так же как и специалисты Европейского совета по реанимации, считают, что наиболее частой причиной остановки кровообращения у детей являются респираторные нарушения, они полагают, что последовательность «С–А–В» при проведении сердечно-легочной реанимации у детей задерживает начало искусственной вентиляции

легких всего лишь на восемнадцать секунд, если реанимационные мероприятия проводятся одним спасателем и даже менее при наличии двух спасателей [12].

Одним из обязательных элементов базисной СЛР у детей, согласно рекомендациям АНА, является использование автоматического наружного дефибриллятора для оценки ритма сердца и проведения дефибрилляции при шоковом ритме.

Если у пациента отмечаются только нарушения дыхания при наличии пульса, проводится искусственная вентиляция легких с частотой 12–20 вдохов в минуту (1 вдох каждые 3–5 секунд).

При проведении расширенной сердечно-легочной реанимации используются те же принципы, как и при проведении базисной СЛР, при этом, согласно Европейским рекомендациям, первым этапом является обеспечение проходимости дыхательных путей с выполнением пяти «спасающих» вдохов. Для обеспечения проходимости дыхательных путей могут использоваться различные устройства, начиная от орофарингеального воздуховода и заканчивая интубационной трубкой.

В последующем проводится закрытый массаж сердца и искусственная вентиляция легких в соотношении 15:2. На фоне проводимых реанимационных мероприятий оценивается сердечный ритм и принимается решение о необходимости проведения дефибрилляции (рис. 4).

В отличие от Европейских рекомендаций по расширенной сердечно-легочной реанимации эксперты American heart association в первую очередь рекомендуют оценить наличие нарушений сердечного ритма и принять решение о необходимости дефибрилляции (рис. 5).

В то же время необходимо отметить, что и эксперты American heart association полагают, что искусственная вентиляция легких всегда является обязательным компонентом как базисной, так и расширенной сердечно-легочной реанимации у детей.

При наличии шокового ритма как эксперты Европейского союза по реанимации, так и АНА рекомендуют использовать стартовый разряд дефибриллятора мощностью 4 Дж/кг.

При нешоковом ритме сердца всеми экспертами рекомендуется проведение закрытого массажа сердца и искусственной вентиляции легких в соотношении 15:2, при этом частота компрессий грудной клетки должна быть не менее 100–120/минуту, а глубина — не менее 4 см у детей до года и 5 см — у детей старше года. Особое внимание следует уделять минимизации перерывов между компрессиями, поскольку их непрерывность является залогом успешной сердечно-легочной реани-

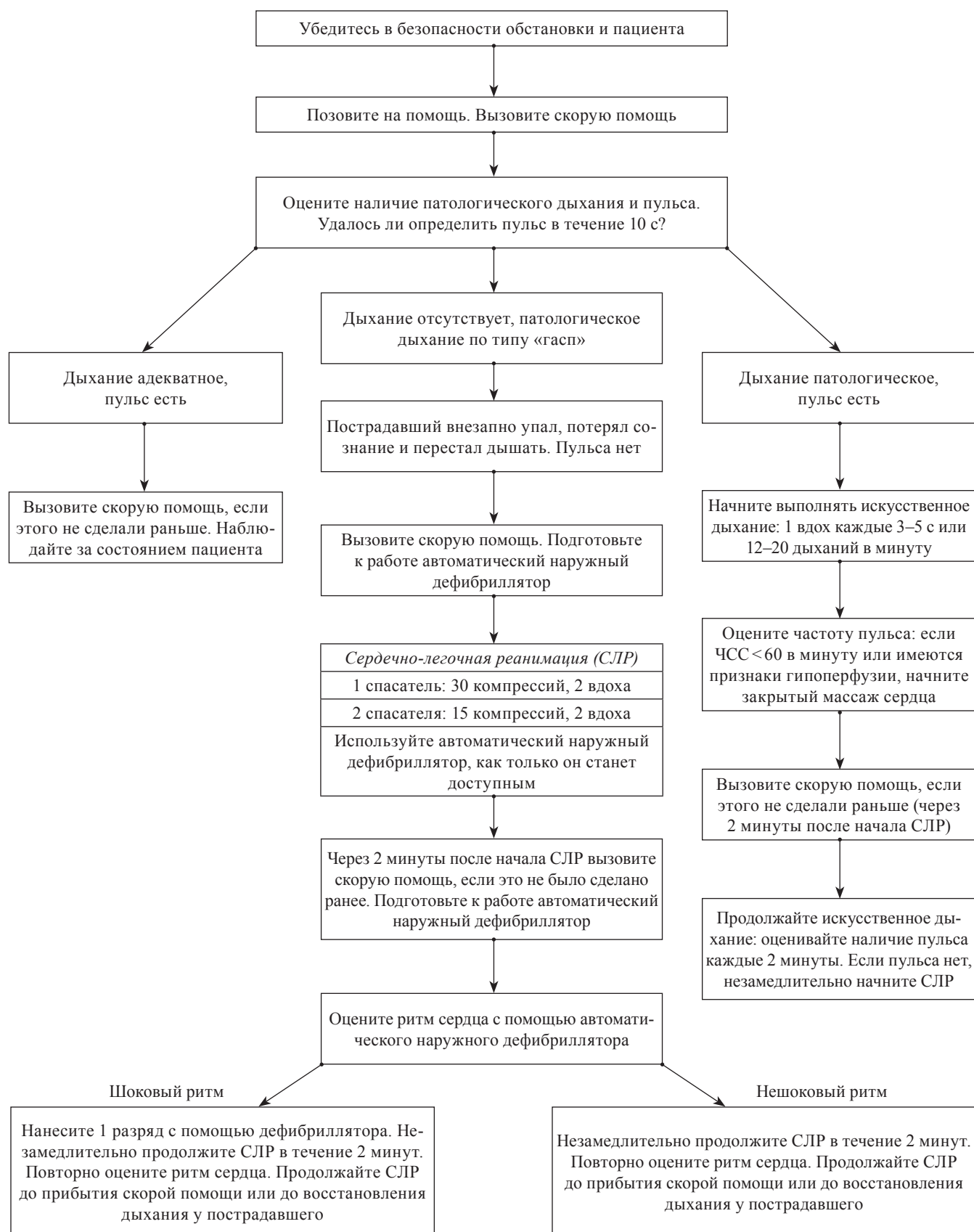


Рис. 2. Алгоритм базисной сердечно-легочной реанимации у детей одним спасателем (Рекомендации АНА, 2015)

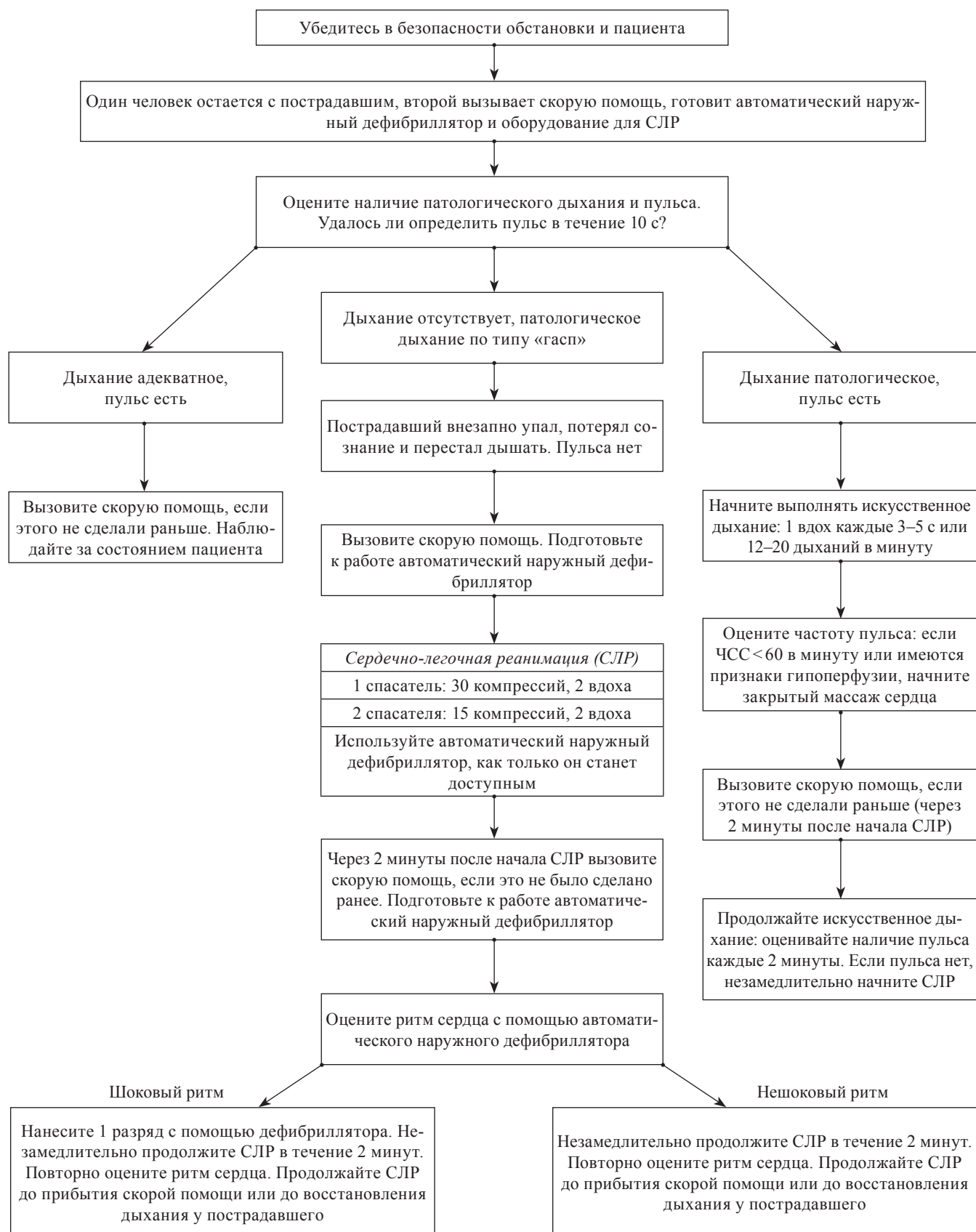


Рис. 3. Алгоритм базисной сердечно-легочной реанимации у детей двумя спасателями (Рекомендации АНА, 2015)

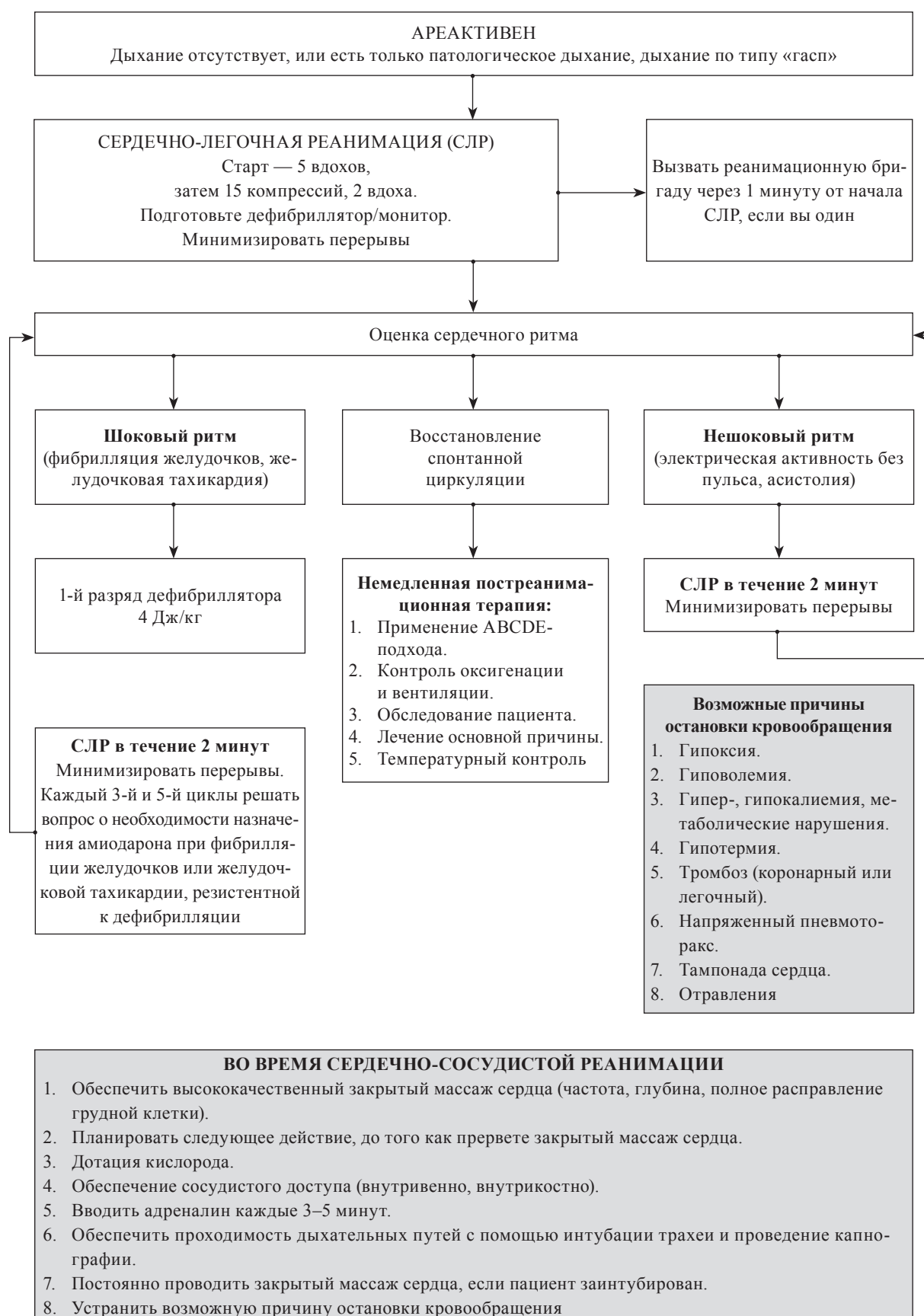


Рис. 4. Алгоритм расширенной сердечно-легочной реанимации у детей (Рекомендации Европейского совета по реанимации, 2015)

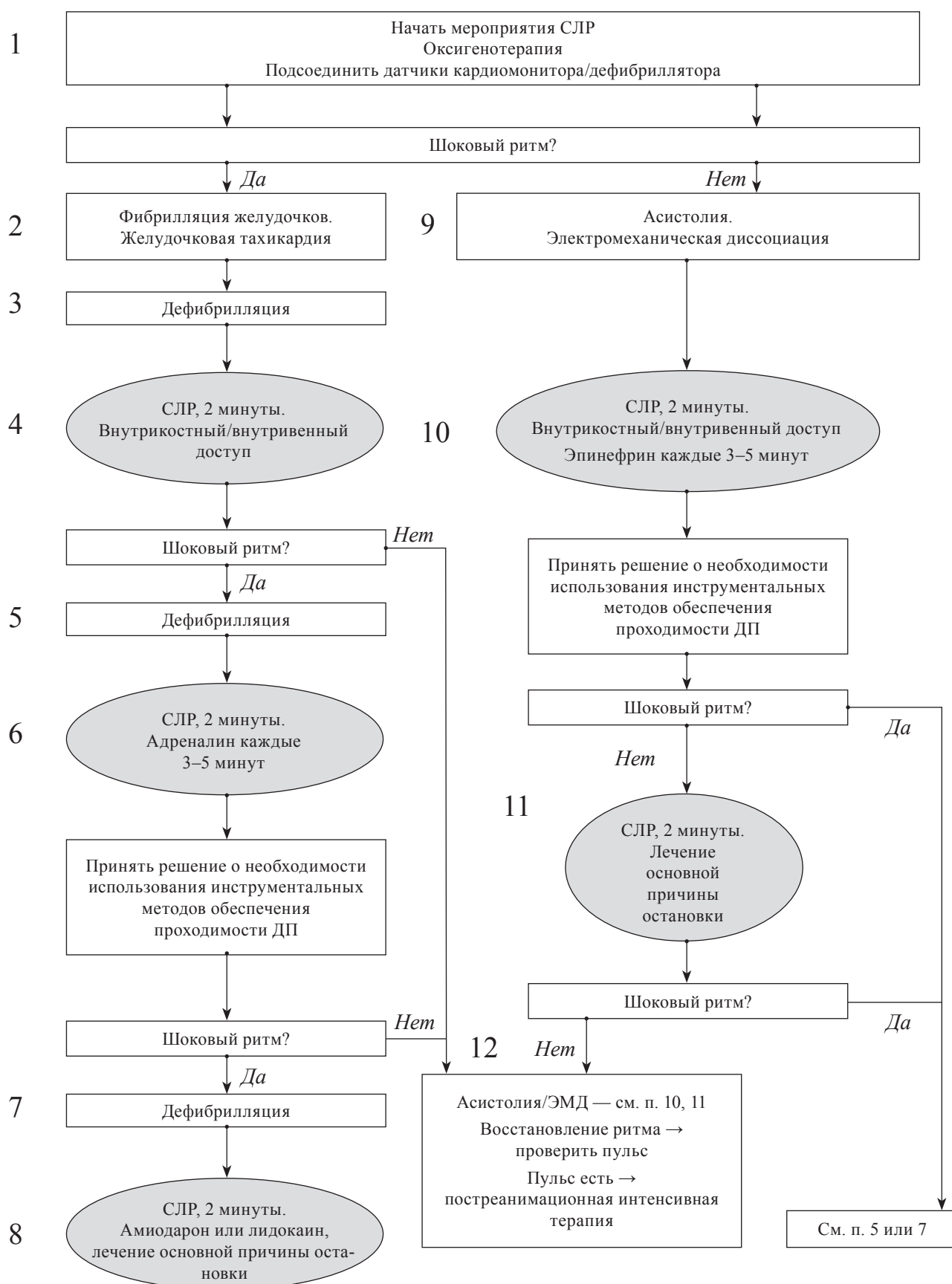


Рис. 5. Алгоритм расширенной сердечно-легочной реанимации у детей (Рекомендации АНА, 2015)

мации [26]. Также следует помнить и о том, что пациент должен находиться на твердой поверхности, при этом не важно, где он лежит — на полу или на кровати [24].

Оценка эффективности реанимационных мероприятий и сердечного ритма осуществляется каждые 2–3 минуты. При наличии шокового ритма проводится дефибрилляция и при необходимости вводятся противоаритмические средства.

Препаратом выбора для купирования тахикардии во время сердечно-легочной реанимации является амиодарон, который вводится в дозе 5 мг/кг, внутривенно, болюсно.

В то же время следует помнить, что наиболее опасным побочным эффектом амиодарона является высокий риск развития полной атриовентрикулярной блокады, поэтому при увеличении интервала Q–T более чем на 50% от исходных показателей или появлении признаков АВ-блокады введение амиодарона должно быть прекращено. Также необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении амиодарона с любыми другими препаратами, увеличивающими интервал Q–T (лидокаин, прокаинамид).

При нешоковом ритме препаратом выбора для восстановления сердечной деятельности является только раствор адреналина, который вводится в дозе 10 мкг/кг каждые 3–5 минут. Максимальная доза адреналина составляет 100 мкг/кг, в то же время необходимо отметить, что при внезапной остановке кровообращения в условиях ОРИТ следует использовать минимальные дозы адреналина, поскольку после восстановления кровообращения риск манифестации побочных эффектов этого препарата крайне высок (тахикардия, гипергликемия, метаболический лактат-ацидоз).

Это особенно справедливо для детей с врожденными пороками сердца, у которых стартовая доза адреналина при проведении сердечно-легочной реанимации должна составлять 2–5 мкг/кг. Адреналин следует вводить в большом разведении, чтобы предотвратить его побочные эффекты. При необходимости повторных введений раствор адреналина вводится в той же дозе [18].

Хотелось бы обратить внимание и на то, что использование растворов атропина сульфата при асистолии в настоящее время не рекомендуется [13, 21].

Единственным показанием для применения атропина во время расширенной сердечно-легочной реанимации у детей в настоящее время является отравление фосфорорганическими соединениями.

В клинической практике широко распространено введение препаратов кальция и натрия гидрокарбоната во время сердечно-легочной реанимации,

однако, согласно современным рекомендациям, показания к их назначению также существенно ограничены.

В настоящее время назначение препаратов кальция во время сердечно-легочной реанимации рекомендуется, если у пациента имеется гиперкалиемия, подтвержденная лабораторно гипокальциемия, гипомagneмиемия или есть данные анамнеза, свидетельствующие об отравлении блокаторами кальциевых каналов.

Применение растворов натрия гидрокарбоната целесообразно только при наличии исходного декомпенсированного метаболического ацидоза или длительных реанимационных мероприятиях в течение 15 и более минут. Следует помнить о том, что назначение раствора натрия гидрокарбоната категорически противопоказано до тех пор, пока не обеспечена адекватная вентиляция легких, так как это может стать причиной прогрессирования респираторного ацидоза и дыхательной недостаточности. Одним из негативных эффектов раствора натрия гидрокарбоната является и сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево, что сопровождается повышением аффинности гемоглобина к кислороду и нарушением оксигенации тканей. Это особенно опасно у пациентов с исходным поражением дыхательной системы и нарушением газообмена, поскольку может стать причиной прогрессирования гипоксии. Учитывая, что в большинстве случаев в основе остановки кровообращения у детей лежат респираторные проблемы, назначение натрия гидрокарбоната во время СЛР должно осуществляться только по абсолютным показаниям и быть четко аргументировано в истории болезни.

Все препараты, используемые во время сердечно-легочной реанимации, вводятся внутривенно или интратрахеально. Эффективность эндотрахеального назначения лекарственных средств во время сердечно-легочной реанимации крайне низка, поэтому в настоящее время данный доступ используется только как альтернативный при отсутствии других вариантов.

Критерием эффективности сердечно-легочной реанимации является поддержание постоянных значений сатурации гемоглобина пульсирующей крови не менее 95% и напряжения углекислого газа в конце выдоха (ETCO_2) не менее 10–15 мм рт. ст. Показатели $\text{EtCO}_2 < 10$ –15 мм рт. ст. свидетельствуют либо об отсутствии эффекта от проводимых реанимационных мероприятий, либо о наличии гипервентиляции.

В любом случае следует помнить, что при эффективном закрытом массаже сердца напряжение углекислого газа в конце выдоха (ETCO_2) не должно быть менее 1 мм рт. ст.

При показателях $\text{EtCO}_2 < 1$ мм рт. ст. в первую очередь необходимо исключить гипервентиляцию и наличие обструктивного шока, в основе которого могут быть такие заболевания, как тампонада сердца, синдром внутригрудного напряжения и массивная тромбоэмболия легочной артерии.

Критерии прекращения реанимационных мероприятий изложены в Постановлении Правительства РФ «Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека»¹.

Реанимационные мероприятия прекращаются при признании их абсолютно бесперспективными, а именно:

- при констатации смерти человека на основании смерти головного мозга;
- при неэффективности реанимационных мероприятий, направленных на восстановление жизненно важных функций, в течение 30 минут;
- при отсутствии у новорожденного сердцебиения по истечении 10 минут с начала проведения реанимационных мероприятий в полном объеме (искусственной вентиляции легких, массажа сердца, введения лекарственных препаратов).

Реанимационные мероприятия не проводятся при наличии признаков биологической смерти или при состоянии клинической смерти на фоне прогрессирования достоверно установленных неизлечимых заболеваний или неизлечимых последствий острой травмы, несовместимых с жизнью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенберг В.А., Александрович Ю.С., Амчеславский В.Г., и др. Клинические рекомендации по сердечно-легочной реанимации у детей. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. – М., 2014. [Ajzenberg VA, Aleksandrovich JS, Amcheslavskij VG, et al. Clinical recommendations on cardiopulmonary resuscitation of children. Clinical recommendations of Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2014. (In Russ).]
2. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Базисная и расширенная реанимация у детей. – СПб.: Сотис, 2007. [Aleksandrovich JS, Gordeev VI. Basic and advanced life support of children. Saint Petersburg: Sotis; 2007. (In Russ).]
3. Александрович Ю.С., Пшенисннов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия критических состояний у детей. – СПб.: Н-Л, 2014. [Aleksandrovich JS, Pshenisnov KV, Gordeev VI. Intensive therapy of critical states in children]. Saint Petersburg: N-L; 2014. (In Russ).]
4. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. Лабораторные критерии эндогенной интоксикации при менингококковой инфекции у детей // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 2. – С. 3–8. [Alekseeva LA, Skripchenko NV, Bessonova TV. Laboratory criterion for endogenous intoxication in meningococcal infection in children. *Pediatr.* 2011;2(2):3-8.]
5. Востриков В.А., Горбунов Б.Б. Отечественная история дефибрилляции сердца // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8. – № 3. – С. 63–68. [Vostrikov VA, Gorbunov BB. Russian History of Cardiac Defibrillation. *Obshhaja reanimatologija.* 2012;8(3):63-8. (In Russ).] doi: 10.15360/1813-9779-2012-3-63.
6. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. [Zil'ber AP. Essays on critical care medicine. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russ).]
7. Караваев В.М. Особенности структуры повреждений при основных видах смертельной сочетанной травмы у детей // Педиатр. – 2014. – № 3. – С. 58–63. [Karavaev VM. Structural circumstances in the main types of fatal concomitant injury in children. *Pediatr.* 2014;(3):58-63. (In Russ).]
8. Неговский В.А., Богушевич М.С. Н.Л. Гурвич – основоположник теории фибрилляции и дефибрилляции сердца // Фундаментальные проблемы реаниматологии. – М., 2001. – Т. 2. – С. 3–16. [Negovskij VA, Bogushevich MS. N.L. Gurvich – The founder of the theory fibrillation and defibrillation of the heart. In: *Fundamental'nye problemy reanimatologii.* Moscow; 2001;2:3-16. (In Russ).]
9. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 2. – С. 81–87. [Strukov DV, Aleksandrovich JS, Vasil'ev AG. Actual aspects sepsis and septic shock. *Pediatr.* 2014;5(2):81-87. (In Russ).]
10. Abella BS, Sandbo N, Vassilatos P, et al. Chest compression rates during cardiopulmonary resuscitation are suboptimal: a prospective study during in-hospital cardiac arrest. *Circulation.* 2005;111(4):428-34. doi: 10.1161/01.cir.0000153811.84257.59.
11. Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, et al. Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children: the resuscitation outcomes consortium epistudy-cardiac arrest. *Circulation.* 2009;119:1484-91. doi: 10.1161/circulationaha.108.802678.
12. Berg MD, Schexnayder SM, Chameides L, et al. 2010 American heart association guidelines for car-

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 20 сентября 2012 г. № 950 г. Москва «Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека».

- diopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 13: Pediatric Basic Life Support. *Circulation*. 2010; 122;862-75. doi: 10.1161/circulationaha.110.971085.
13. Chair DLA, Berger S, Duff JP, et al. 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 11: Pediatric Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality. *Circulation*. 2015;132:519-25.
 14. De Maio VJ. The quest to improve cardiac arrest survival: Overcoming the hemodynamic effects of ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33(4):898-9. doi: 10.1097/01.ccm.0000159748.51702.20.
 15. Girotra S, Spertus JA, Li Y, et al. American Heart Association Get With The Guidelines – Resuscitation Investigators. Survival trends in pediatric in-hospital cardiac arrests: an analysis from get with the guidelines-resuscitation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:42-9. doi: 10.1161/circoutcomes.112.967968.
 16. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, et al. Characteristics and outcome among children suffering from out of hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation*. 2005;64:37-40. doi: 10.1016/j.resuscitation.2004.06.019.
 17. Jayaram N, McNally B, Tang F, Chan PS. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in children. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10):002122. doi: 10.1161/jaha.115.002122.
 18. Klauwer D, Neuhäuser C, Thul J, Zimmermann R. Pädiatrische Intensivmedizin – Kinderkardiologische Praxis. Deutscher Ärzte-Verlag, 2013.
 19. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA*. 1960;173:1064-7.
 20. Lenzer J. Peter Josef Safar. *BMJ*. 2003;327 (7415):624. doi: 10.1136/bmj.327.7415.624.
 21. Maconochie IK, Bingham R, Eich C, López-Hercd J et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation*. 2015;95:223-48.
 22. Meaney PA, Nadkarni VM, Cook EF, et al. Higher survival rates among younger patients after pediatric intensive care unit cardiac arrests. *Pediatrics*. 2006;118:2424-33. doi: 10.1542/peds.2006-1724.
 23. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA*. 2006;295:50-7. doi: 10.1001/jama.295.1.50.
 24. Oh JH, Kim CW, Kim SE, Lee SJ, Lee DH. Comparison of chest compressions in the standing position beside a bed at knee level and the kneeling position: a non-randomised, single-blind, cross-over trial. *J Emerg Med*. 2014;31(7):533.
 25. Rosenberg M, Wang C, Hoffman-Wilde S, Hickam D, Hickham D corrected to Hickam D. Results of cardiopulmonary resuscitation. Failure to predict survival in two community hospitals. *Arch Intern Med*. 1993;153(11):1370-5. doi: 10.1001/archinte.153.11.1370.
 26. Souchtchenko SS, Benner JP, Allen JL, Brady WJ. A review of chest compression interruptions during out-of-hospital cardiac arrest and strategies for the future. *J Emerg Med*. 2013;45(3):458-66. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.01.023.
 27. Tibballs J, Kinney S. A prospective study of outcome of in-patient paediatric cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*. 2006;71:310-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2006.05.009.
 28. Zoch TW, Desbiens NA, De Stefano F, et al. Short- and long-term survival after cardiopulmonary resuscitation. *Arch Intern Med*. 2000;160(13):1969-73. doi: 10.1001/archinte.160.13.1969.

◆ Информация об авторах

Юрий Станиславович Александрович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: jalex1963@mail.ru.

Константин Викторович Пшениснов — канд. мед. наук, доцент. Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Psh_K@mail.ru.

Yuriy S. Alexandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Dept. of Anesthesiology and Reanimatology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: jalex1963@mail.ru.

Konstantin V. Pshenisnov — Ph.D., Assistant Professor. The Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: Psh_K@mail.ru.



ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ, СТРАДАЮЩИХ ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© Р.М. Ахмедова, Л.В. Софронова, К.Н. Владимирова

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

Контактная информация: E-mail: ru2710@yandex.ru – Руслана Михайловна Ахмедова

Статья принята к печати 11.01.2016

Резюме. Оценка качества жизни дополняет комплексное медицинское обследование и позволяет наиболее полно оценить состояние здоровья ребенка, разработать рациональные подходы к терапии и реабилитации. Исследовали качество жизни у 127 пациентов с ожирением и у 67 подростков, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Группу контроля составили 120 практически здоровых подростков, сопоставимых с обследуемыми по полу и возрасту. Использовался опросник по качеству жизни для детей в возрасте от 13 до 18 лет PedsQL 4.0 Pediatric Quality of Life Questionnaire. Установлено, что у подростков, страдающих сахарным диабетом, все показатели качества жизни ниже, чем у их здоровых ровесников, особенно это касается физического и социального функционирования. У детей с сахарным диабетом 1-го типа, находящихся на помповой инсулинотерапии, показатели качества жизни были выше, чем у детей, получающих инсулин при помощи шприц-ручек. Наиболее низкие показатели качества жизни отмечаются у детей, болеющих первый год или имеющих стаж болезни свыше 5 лет. При исследовании качества жизни у подростков с ожирением отмечено, что суммарные показатели качества жизни у них статистически значимо ниже, чем у их сверстников группы контроля. Наиболее значимые различия выявлены по шкале «Социальное функционирование». Показатели физического функционирования у подростков, страдающих ожирением, также достоверно ниже, чем у их здоровых сверстников. Девочки по сравнению с мальчиками ниже оценивали практически все показатели качества жизни, кроме школьного функционирования. При сопоставлении показателей качества жизни подростков, страдающих ожирением и сахарным диабетом 1-го типа, установлено, что общий показатель качества жизни у подростков, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, несколько выше, чем у их сверстников с избыточным весом.

Ключевые слова: качество жизни; подростки; сахарный диабет 1-го типа; ожирение.

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS WITH ENDOCRINE DISEASES

© R.M. Akhmedova, L.V. Sofronova, K.N. Vladimirova

Perm State Medical University of Health Ministry of Russia, Perm

Contact Information: E-mail: ru2710@yandex.ru – Ruslana M. Akhmedova

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 16–21

Accepted: 11.01.2016

Abstract. Appreciation of life's quality supplements complex medical investigation and make it possible to value child's state of health and develop rational approach for therapy and rehabilitation. The life quality of 127 patients with obesity and 67 patients with diabetes of the 1st type were investigated. 120 teenagers of the same age and sex who were practically healthy compile the group of control. Questionnaire in life's quality for children from 13 to 18 years old was used Ped's QL 4.0 Pediatric Quality of life Questionnaire. It was established that teenagers with diabetes have all the indicators of life's quality more lower than their contemporaries, specially in physical and social functioning. Children with diabetes of the 1st type, who are on insulin pump therapy have the life's quality more higher than children receives insulin with the help of

autoinjector. The indicators of life's quality is registered at children who are ill the first year or more than five years. During the investigation of teenagers life's quality with obesity was get registered that total indices of their life's quality are significantly lower than at their mates from control group. More significant differences are discovered by indicator panel "Social functioning". The indices of physical functioning of teenagers with obesity are significantly lower than at healthy mates. Girls comparatively with boys appreciate practically all indicators of life's quality lower besides school if we compare indicators of life's quality of teenagers with obesity and diabetes of the 1st type their general indicator is higher than at teenagers with excess weight.

Keywords: quality of life; diabetes type 1; adolescents obesity.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается существенный рост эндокринных заболеваний среди детей и подростков, особенно ожирения и сахарного диабета [2, 5].

Сахарный диабет (СД) — это тяжелое заболевание, которое существенно меняет весь жизненный уклад семьи, требует пристального внимания к ребенку со стороны родителей и медицинских работников, больших физических и эмоциональных усилий, экономических затрат. Жизнь больного сахарным диабетом чрезвычайно сложна, так как он должен измерять уровень сахара крови не менее четырех раз в день, соблюдать диету и делать инъекции инсулина пять раз в день. Основными задачами лечения являются снижение частоты осложнений, улучшение психологической и социальной помощи и обеспечение нормального качества жизни [3, 6, 7].

Другим эндокринным заболеванием, существенно влияющим на качество жизни, является ожирение. Избыток массы тела и ожирение занимают 1-е место в структуре эндокринной патологии у детей и подростков, их частота в последние годы неуклонно возрастает [8]. При наличии у подростка ожирения происходит изменение его психоэмоционального статуса, может появляться чувство тревожности, незащищенности, снижается самооценка, ухудшается качество жизни.

Оценка качества жизни дополняет комплексное медицинское обследование и позволяет наиболее полно оценить состояние здоровья ребенка, разработать рациональные подходы к терапии и реабилитации [4, 9]. Показатель качества жизни включает в себя показатели физического, психологического, эмоционального и социального функционирования.

Цель исследования: изучить качество жизни подростков, страдающих сахарным диабетом 1-го типа и ожирением, в сравнении с их здоровыми сверстниками.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 194 подростка, находившихся на лечении в отделении эндокринологии ГБУЗ ПК ГДКБ № 15, в том числе 127 пациентов с ожирением

и 67 подростков, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Средний возраст обследуемых составил $13,8 \pm 0,18$ года.

У пациентов проводился сбор анамнеза, клинический осмотр, применялись общеклинические методы исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови), измерялся гликемический, глюкозурический профиль, гликированный гемоглобин, применялось инструментальное исследование (ультразвуковое исследование желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы), исследование гормонального профиля.

Группу контроля составили 120 практически здоровых подростков, сопоставимых с обследуемыми по полу и возрасту.

Использовался опросник по качеству жизни для детей в возрасте от 13 до 18 лет PedsQL 4.0 Pediatric Quality of Life Questionnaire (Varni et al., USA, 2001).

Общее количество баллов рассчитывалось по 100-балльной шкале: чем выше результат, тем лучше качество жизни ребенка.

Обработка полученных данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0. Результаты оценивались по среднему баллу. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования проведено сравнение показателей качества жизни здоровых подростков г. Перми и сверстников по России (по данным ГУ Научный центр здоровья детей РАМН [1]). Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, общий показатель качества жизни (КЖ) у здоровых подростков Перми сопоставим со средним показателем по Российской Федерации. Умеренные отличия получены по результатам оценки эмоционального функционирования. Значения физического и социального функционирования у пермских школьников превышали показатели функционирования эмоционального и школьного.

Таблица 1

Показатели качества жизни (в баллах) здоровых подростков г. Перми в сравнении со средними данными по России

Параметры качества жизни	Средние российские показатели	Здоровые подростки г. Перми
Физическое функционирование	82	84
Эмоциональное функционирование	66	71
Школьное функционирование	75	71
Социальное функционирование	88	89
Общий показатель КЖ	77	78

Таблица 2

Оценка показателей качества жизни пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, в сравнении со здоровыми подростками (баллы)

Параметры качества жизни	Дети с сахарным диабетом	Здоровые дети	<i>p</i>
Физическое функционирование	73,5 ± 1,96	81,9 ± 1,43	0,02
Эмоциональное функционирование	62,2 ± 1,58	66,53 ± 1,51	0,67
Социальное функционирование	78,6 ± 1,95	87,6 ± 1,54	0,03
Школьное функционирование	67 ± 1,78	74,7 ± 1,47	0,22
Общий показатель КЖ	71,2 ± 1,21	77,4 ± 1,44	0,43

Результаты изучения качества жизни у подростков, страдающих сахарным диабетом, приведены в таблице 2.

Установлено, что у подростков, страдающих сахарным диабетом, все показатели качества жизни ниже, чем у их здоровых ровесников, особенно это касается физического и социального функционирования.

Сопоставлены показатели качества жизни у мальчиков и девочек, страдающих сахарным диабетом.

Гендерные особенности качества жизни пациентов с сахарным диабетом 1-го типа представлены на рисунке 1.

В группе подростков, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, показатели физического, эмоционального, социального функционирования у маль-

чиков оказались несколько выше, чем у девочек, однако показатели школьного функционирования у них были ниже.

На рисунке 2 представлены результаты оценки КЖ у детей, находившихся на помповом введении инсулина, в сравнении с подростками, получавшими инсулин традиционным методом.

Установлено, что у детей, находящихся на помповой инсулинотерапии, показатели качества жизни были выше, чем у детей, получающих инсулин при помощи шприц-ручек. Помповая инсулинотерапия (ИТ) в наибольшей степени соответствует ритму работы поджелудочной железы здорового человека. При использовании помпы существенно снижается частота инъекций, следовательно, уменьшается вы-

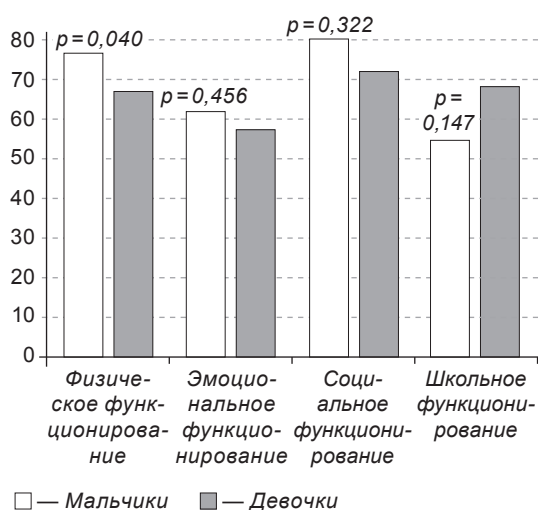


Рис. 1. Показатели качества жизни у подростков с СД в зависимости от половой принадлежности

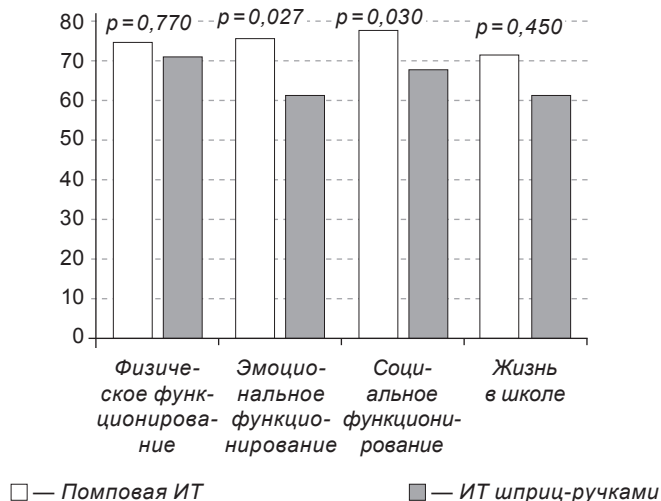


Рис. 2. Показатели качества жизни у подростков, страдающих диабетом, в зависимости от способа введения инсулина

раженность болевых ощущений. Инсулиноterapia при помощи помпы дает подросткам больше свободы для активного режима дня и питания, но в то же время помпа является сложным высокотехнологичным прибором, требует более высокого уровня знаний и ответственности ребенка и родителей.

Показатели качества жизни у пациентов, страдающих сахарным диабетом, в зависимости от стажа болезни представлены на рисунке 3.

Как видно на рисунке, наиболее низкие показатели качества жизни отмечаются у детей, болеющих первый год или имеющих стаж болезни свыше 5 лет.

Дебют заболевания является большим стрессом для пациента и его семьи. При манифестации заболевания у подростка существенно меняется привычный образ жизни и характер питания, возникает необходимость частых инъекций, контроля сахара крови. Дети и подростки более чувствительны к болевым ощущениям при инъекциях, ощущают страх перед гипогликемиями. Чаше пропускают школу, многие отказываются от занятий в привычных кружках и секциях. В последующие годы происходит привыкание ребенка к болезни и показатели качества жизни улучшаются. У подростков с длительностью диабета свыше 5 лет начинают снижаться показатели физического функционирования, возникает страх перед развитием возможных осложнений.

Результаты изучения качества жизни у подростков с ожирением приведены в таблице 3.

Суммарные показатели качества жизни у подростков с ожирением статистически значимо ниже, чем у их сверстников группы контроля. Наиболее значимые различия выявлены по шкале «Социаль-

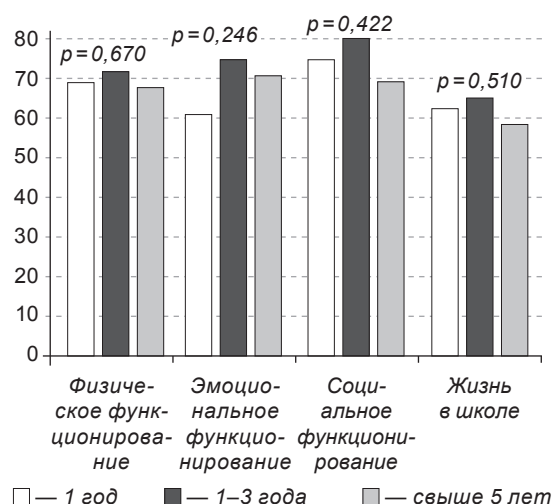


Рис. 3. Показатели качества жизни у больных СД в зависимости от длительности заболевания

ное функционирование». Показатели физического функционирования у подростков, страдающих ожирением, также достоверно ниже, чем у их здоровых сверстников. Дети с ожирением отмечали, что быстро устают при физической нагрузке, чаще жалуются на одышку, мышечные боли, они хуже выполняют физические упражнения, реже участвуют в спортивных играх. Показатели эмоционального функционирования были низкими в обеих группах обследованных, достоверных различий между группами не выявлено.

Проведено сопоставление показателей качества жизни мальчиков и девочек, страдающих ожирением (рис. 4).

Таблица 3

Оценка показателей качества жизни подростков с ожирением в сравнении со здоровыми сверстниками (баллы)

Параметры качества жизни	Подростки с ожирением	Здоровые сверстники	<i>p</i>
Физическое функционирование	71,7 ± 1,96	81,9 ± 1,43	0,017
Эмоциональное функционирование	63,8 ± 1,58	66,53 ± 1,51	0,385 н/д
Социальное функционирование	69,8 ± 1,95	87,6 ± 1,54	0,002
Школьное функционирование	66,9 ± 1,78	74,7 ± 1,47	0,012
Общий показатель КЖ	69,9 ± 1,21	77,4 ± 1,44	0,029

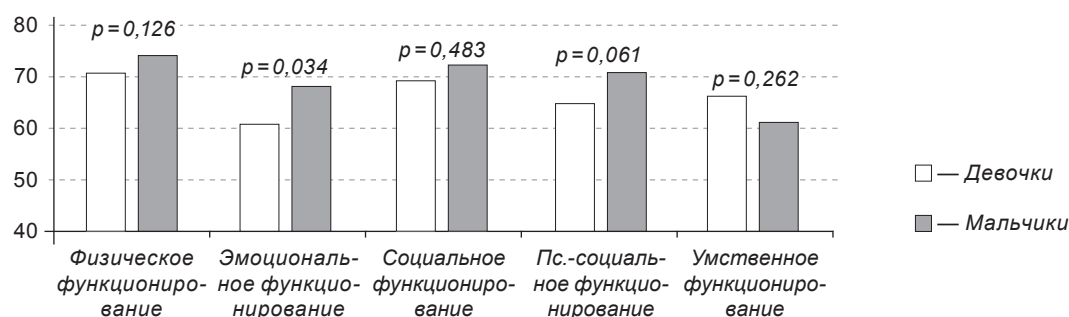


Рис. 4. Показатели качества жизни у девочек и мальчиков, страдающих ожирением

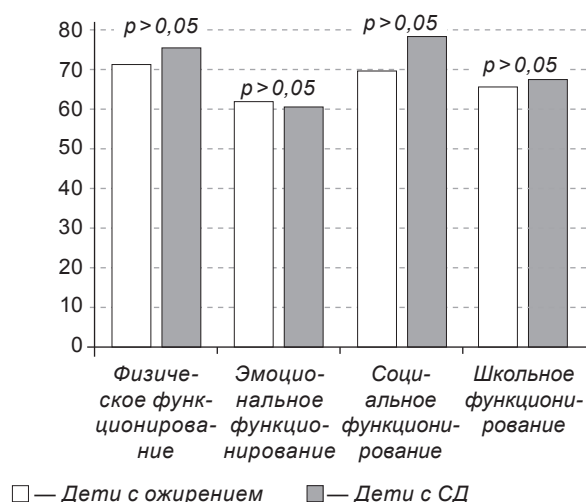


Рис. 5. Показатели качества жизни подростков страдающих ожирением и СД 1-го типа

Девочки по сравнению с мальчиками ниже оценивали практически все показатели качества жизни, кроме умственного (школьного) функционирования. По-видимому, девочки острее воспринимают дефекты внешности, связанные с избыточным весом.

На рисунке 5 представлены показатели качества жизни подростков, страдающих ожирением и сахарным диабетом 1-го типа.

Как видно на рисунке, общий показатель качества жизни у подростков, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, несколько выше, чем у их сверстников с избыточным весом. Вероятнее всего, это связано с тем, что в настоящее время современные средства самоконтроля и лечения сахарного диабета позволяют подросткам вести образ жизни, близкий к привычному, а внешне больные с сахарным диабетом практически ничем не отличаются от здоровых детей.

ВЫВОДЫ

В результате проведенной работы установлено, что качество жизни детей, страдающих сахарным диабетом и ожирением, хуже, чем у здоровых сверстников.

Нарушение качества жизни при разных заболеваниях имеет свои особенности. При ожирении и сахарном диабете в большей степени затрагиваются физические аспекты.

У детей, находящихся на помповой инсулинотерапии, качество жизни выше, чем у их сверстников, получающих инсулин традиционным способом.

У подростков, страдающих ожирением, в большей степени снижены показатели физического и эмоционального функционирования.

Качество жизни детей с сахарным диабетом несколько выше, чем у детей с избыточным весом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. – М.; 2010. [Baranov AA, Al'bickij VJ, Vinjarskaja IV. Study of the quality of life in pediatrics. M.; 2010. (In Russ).]
2. Бердышева О.И., Вахлова И.В., Зайкова И.О., Цвиренко С.В. Ожирение и метаболический синдром у детей // Уральский медицинский журнал «Педиатрия». – 2011. – Т.85. – № 7. – С. 102–6. [Berdysheva OI, Vahlova IV, Zajkova IO, Cvirenko SV. Obesity and the metabolic syndrome in children. *Ural'skij medicinskij zhurnal «Pediatrija»*. 2011;85(7):102-6. (In Russ).]
3. Болотова Н.В., Компаниец О.В., Филина Н.Ю., Николаева Н.В. Оценка качества жизни как составляющая мониторинга состояния детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Сахарный диабет. – 2009. – № 3. – С. 57–9. [Bolotova NV, Kompaniec OV, Filina NJ, Nikolaeva N.V. Assessment of quality of life as part of monitoring the status of children and adolescents with type 1 diabetes. *Saharnyj diabet*. 2009; № 3:57-9. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-5454.
4. Желенина Л.А., Скородок Ю.Л., Цораева Ф.З., и др. Результаты катamnестического наблюдения качества жизни детей и подростков, оперированных по поводу рака щитовидной железы // Педиатрия. – 2014. – Т. 93. – №5. – С. 23–7. [Zhelenina LA, Skorodok JL, Coraeva FZ, et al. Results catamnesis the quality of life of children and adolescents operated on for thyroid cancer. *Pediatrija*. 2014;93(5):23-7. (In Russ).]
5. Колбасина Е.В., Воробьева В.А., Азова Е.А., Рассохин В.Ф. Качество жизни детей и подростков больных сахарным диабетом типа 1 // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 5. – С. 15–8. [Kolbasina E.V., Vorob'eva V.A., Azova E.A., Rassohin V.F. The quality of life of children and adolescent patients with type 1 diabetes. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2009;(5): 15-8. (In Russ).]
6. Сабирова А.В., Нефедова А.А., Волосников Д.К., Юсупова А.Р. Оценка качества жизни детей с сахарным диабетом I типа на помповой инсулинотерапии // Вестник ЮУрГУ. – 2010. – № 6. – С. 66–8. [Sabirova AV, Nefedova AA, Volosnikov DK, Jusupova AR. Evaluation of the quality of life of children with type 1 diabetes on insulin pump therapy. *Vestnik JuUrGU*. 2010;(6):66-8. (In Russ).]
7. Самойлова Ю.Г., Олейник О.А. Интегральные показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Педиатрия. – 2010. – № 89. – С. 58–63. [Samojlova JG, Olejnik OA. Integral quality of life of children with type 1 diabetes. *Pediatrija*. 2010;(89):58-63. (In Russ).]
8. Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Булатова Е.М. Актуальные проблемы первичного ожирения у детей: учебно-методическое пособие. – СПб.: СПб ГПМА, 2005. [Tyrtova LV, Parshina NV, Bulatova EM. Actual problems of primary obesity in children. *Uchebno-*

- metodicheskoe posobie. Saint Petersburg: SPb GPMA, 2005. (In Russ).]
9. Гордеев В.И., Александрович Ю.С. Качество жизни (QOL) — новый инструмент оценки развития детей. — СПб.: Речь, 2001. — 200 с. [Gordeev VI, Aleksandrovich YS. Kachestvo zhizni (QOL) — novyy instrument otsenki razvitiya detey. Saint Petersburg: Rech'; 2001. 200 p. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Руслана Михайловна Ахмедова — ассистент. Кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования. ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Евгения Антоновича Вагнера» Минздрава России. E-mail: ru2710@yandex.ru.

Людмила Васильевна Софронова — д-р мед. наук, профессор. Кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования. ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Евгения Антоновича Вагнера» Минздрава России. E-mail: pediatr-17@mail.ru.

Ксения Николаевна Владимирова — аспирант. Кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования. ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Евгения Антоновича Вагнера» Минздрава России. E-mail: modelka2009@yandex.ru.

Ruslana M. Akhmedova — Assistant Professor, Department of Pediatrics Faculty of Additional Professional Education. State Educational Institution of Higher Professional Education "Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner's" Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: ru2710@yandex.ru.

Ludmila V. Sofronova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics Faculty of Additional Professional Education. State Educational Institution of Higher Professional Education "Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner's" Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: pediatr-17@mail.ru.

Ksenia N. Vladimirova — Postgraduate Student, Department of Pediatrics Faculty of Additional Professional Education. State Educational Institution of Higher Professional Education "Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner's" Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: modelka2009@yandex.ru.

УДК: 616-006
DOI: 10.17816/PED7122-26

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МИНИ-ТАБЛЕТИРОВАННОГО ПАНКРЕАТИНА ПАНГРОЛ 10 000 ЕД И 25 000 ЕД У БОЛЬНЫХ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

© А.В. Орлов, М.И. Никитина, А.А. Пашкевич, В.Н. Ковалев

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

Контактная информация: E-mail: orlovcf@rambler.ru – Александр Владимирович Орлов

Статья принята к печати 01.02.2016

Резюме. Заместительная ферментативная терапия является жизненно необходимой у больных муковисцидозом с панкреатической недостаточностью. Обычно пациенты получают ферменты при каждом приеме пищи. При необходимости перехода с одного ферментного препарата на другой замена должна проводиться постепенно (за 12–14 дней). Проведено сравнительное исследование безопасности, эффективности и переносимости ферментных капсулированных препаратов креон 10 000 ЕД/25 000 ЕД и пангрол 10 000 ЕД/25 000 ЕД у 20 пациентов с муковисцидозом в возрасте 11 месяцев – 16 лет. Дозы препаратов в расчете на липазу составляли: до 100 ТЕ – 13 человек; более 100 ТЕ – 7 человек. Эффективность препарата в различных дозах определялась по характеру стула, показателям копрограммы. Балльная оценка клинической эффективности и переносимости обоих препаратов проводилась путем анкетирования пациентов и специалистов. Все пациенты закончили исследование. Эффективность препаратов по данным копрограммы была одинаковой. В большинстве случаев процесс перевода пациентов с креона на пангрол прошел без появления негативной симптоматики. Было показано, что капсулированный, мини-таблетированный панкреатин пангрол хорошо переносится пациентами. Это позволило за 10–14 дней 60 % больных муковисцидозом перевести с креона на пангрол. Нежелательные явления, регистрируемые в процессе перевода пациентов с одного препарата на другой, редки и носят временный характер (10 %). Большая часть врачей и пациентов по своей субъективной оценке в связи с многолетним опытом применения предпочли остаться на терапии креоном. В исследовании приведена схема перевода с одного ферментного препарата на другой.

Ключевые слова: муковисцидоз; заместительная ферментная терапия; панкреатическая недостаточность.

MINITABLETTED PANCREATIN PANGROL 10 000 IU AND 25 000 IU EFFICACY AND SAFETY IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

© A.V. Orlov, M.I. Nikitina, A.A. Pashkevich, V.N. Kovalev

Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga", Russia

Contact Information: E-mail: orlovcf@rambler.ru – Aleksandr V. Orlov

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 22–26

Accepted: 01.02.2016

Abstract. The substitutive enzymatic therapy is vital in cystic fibrosis patients with pancreatic insufficiency. Usually patients are given enzymes at every meal. If it is necessary to replace one enzymatic remedy to another, the replacement should be done gradually (for 12–14 days). A comparative study of encapsulated enzyme preparations Creon 10 000 IU/25 000 IU and Pangrol 10 000 IU/25 000 IU safety, efficacy and tolerability was done in 20 patients with cystic fibrosis at the age of 11 months – 16 years. 13 people have got the doses in the calculation of the lipase up to 100 TU; and more than 100 TU – 7 people. Different drug doses effectiveness was determined according to faeces parameters and coprogram indicators. Numerical evaluation of the clinical efficacy and tolerability of both drugs was conducted through a questionnaire survey of patients and specialists. All patients completed the study. The effectiveness of the treatment according to coprogram was the same in both groups. In most cases, the process of transferring patients from Creon on Pangrol passed without the appearance of negative symptoms. It has been shown that encapsulated, mini-tablet pancreatin Pangrol well tolerated by patients. This allowed to 60 % of patients with cystic fibrosis change the treatment from Creon on Pangrol. Adverse events (10 %), detected in the process of transferring patients from one drug to another, were rare and short-term. The majority of physicians and patients prefer to continue therapy with Creon, according to their previous successful experience. Step-by-step scheme of replacing one enzymatic remedy on another is shown in this paper.

Keywords: cystic fibrosis; enzyme substitution therapy; pancreatic insufficiency.

Заместительная ферментативная терапия является жизненно необходимой у больных муковисцидозом с панкреатической недостаточностью. В последние десятилетия при муковисцидозе используются ферменты поджелудочной железы в виде микросфер, микротаблеток или микрогранул, окруженных кислотоустойчивой оболочкой. Эта оболочка предупреждает инактивирование ферментов в желудке [1, 2]. Препарат пангрол (Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Германия) — капсулированный ферментный препарат в виде мини-таблеток — производится по технологии «Eurand Minitabs® Technology», благодаря которой, кроме кислотоустойчивой оболочки, имеет функциональную мембрану для более полного и пролонгированного высвобождения ферментов.

Обычно пациенты получают ферменты при каждом приеме пищи. В течение суток доза ферментов может составлять от 2000 ЕД до 12 000 ЕД на 1 кг веса в пересчете на липазу. Максимальная доза ферментов обычно не превышает 300 000 ЕД в пересчете на липазу в сутки или не более 14 000 ЕД на 1 кг веса. Более высокие дозы опасны развитием фиброзной колонопатии.

Различные препараты ферментов могут переноситься пациентами по-разному. При наличии на рынке нескольких ферментных препаратов каждый из них предпочитают 10–15% пациентов [2]. При необходимости перехода с одного ферментного препарата на другой замена должна проводиться постепенно (за 12–14 дней), аналогично введению нового продукта питания у детей первого года жизни.

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка эффективности и переносимости капсулированных препаратов креон 10 000 ЕД/25 000 ЕД и пангрол 10 000 ЕД/25 000 ЕД в коротком исследовании (март 2015 — июль 2015) при муковисцидозе у больных разных возрастных групп.

Задачами исследования являлись оценка безопасности и переносимости капсулированного, мини-таблетированного панкреатина пангрол 10 000/25 000 ЕД у больных с муковисцидозом; оценка клинической эффективности капсулированного мини-таблетированного панкреатина пангрол 10 000/25 000 ЕД у больных с муковисцидозом; проведение сравнительной оценки эффективности препарата пангрол 10 000/25 000 ЕД с препаратом креон 10 000/25 000 ЕД у больных с муковисцидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 20 больных в возрасте от 11 месяцев до 16 лет с подтвержденным диагнозом муковисцидоза и наличием панкреатической

недостаточности. В возрасте до 3 лет было 6 детей, от 3 до 6 лет — 3 ребенка, от 7 до 12 лет — 7 детей, старше 12 лет — 4 ребенка. Критериями исключения считались: крайне тяжелое течение заболевания, выраженное обострение бронхолегочного процесса или срыв пищеварения на момент включения пациентов в исследование, участие пациентов в других исследованиях. Критериями для преждевременного прекращения приема препарата считались: выраженное ухудшение состояния больного из-за нарастания тяжести и/или присоединения другого заболевания, отказ больного от приема препарата.

Дозы препаратов в расчете на липазу составляли: до 100 ТЕ — 13 человек; более 100 ТЕ — 7 человек. Эффективность препарата в различных дозах определялась по характеру стула, показателям копрограммы. При переводе с одного препарата на другой применялась схема с постепенным снижением дозы получаемого препарата и увеличением дозы вновь назначенного за 10–14–16 дней, назначение нового препарата в полной дозе 3 дня и аналогичный перевод на получаемый изначально препарат. У всех пациентов проведено копрологическое исследование (копрограмма) на фоне применения каждого препарата (2–4 дня приема препарата в полной дозе).

Балльная оценка клинической эффективности и переносимости обоих препаратов проводилась путем анкетирования пациентов и специалистов. Балльная шкала от 5 до 1 включала следующие критерии: 5 баллов — переносимость ферментного препарата оценивалась как отличная, при этом наблюдалось отсутствие новых или исчезновение беспокоивших ранее жалоб; 4 балла — переносимость препарата хорошая, при этом допускалось появление кратковременных самостоятельно проходящих жалоб; 3 балла — при удовлетворительной переносимости препарата возникали жалобы, потребовавшие для их устранения снижения или увеличения объема ферментативной поддержки. Нежелательной реакцией на прием ферментативного препарата считалось появление длительных нарушений со стороны ЖКТ и соматических жалоб, потребовавших отмены участия в исследовании. Такая реакция оценивалась в 2 балла. В 1 балл оценивалась реакция с развитием негативных явлений, таких как ректальный пролапс.

Для статистической обработки полученных данных использовали непараметрические критерии программы Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 20 пациентов закончили исследование. Отмеченные легкие нежелательные явления не послужили поводом для отмены препарата. Ни у од-

Таблица 1

Динамика клинических симптомов при переводе больных с креона на пангрол (N=20)

Показатель	Отсутствие симптома		Усиление симптома		Уменьшение выраженности симптома при наличии	
	n (чел.)	%	n (чел.)	%	n (чел.)	%
Боль в животе	17	85,0	3	15,0	0	0,0
Метеоризм	17	85,0	2	10,0	1	5,0
«Непереваренный» стул	19	95,0	1	5,0	0	0,0
Учащение стула	16	80,0	2	10,0	2	10,0
Разжижение стула	17	85,0	3	15,0	0	0,0
Запоры	19	95,0	0	0,0	1	5,0
Выпадение прямой кишки	19	95,0	1	5,0	0	0,0

ного из наблюдавшихся пациентов в копрограмме не было обнаружено нейтрального жира. Жирные кислоты обнаруживались в копрограмме на фоне лечения как креоном, так и пангролом. Содержание жирных кислот в копрограмме не изменилось у 14 больных (70%), у 3 больных (15%) произошло незначительное увеличение и у 3 больных (15%) на фоне перевода с креона на пангрол отмечено уменьшение количества жирных кислот.

У 5 пациентов в период перехода с одного ферментного препарата на другой отмечались неприятные явления (эпизоды вздутия живота — у 2, боли в животе — у 3 и др. (табл. 1)). Длительность регистрации нежелательных явлений составила: у 2 пациентов от 3 до 5 дней (по разным симптомам), у 3 пациентов — от 5 до 8 дней (по разным симптомам), что сделало невозможной оценить эквивалентность доз ферментов сравниваемых препаратов. У 11 пациентов дозы пангрولا по эффек-

тивности (стул, его характер, данные копрограммы) соответствовали дозам креона в пересчете на содержание липазы. У 4 пациентов потребовалось повысить дозу пангрولا на 10–15% (в перерасчете на содержание липазы). У 2 пациентов на фоне лечения пангролом уменьшилась частота возникновения болей в животе и метеоризма.

Подобные явления (боли в животе, метеоризм, изменение частоты стула) даже на фоне приема одного и того же ферментного препарата встречаются ежемесячно у 10–20% пациентов с муковисцидозом.

Из таблицы 1 видно, что в большинстве случаев процесс перевода пациентов с креона на пангрол прошел без появления негативной симптоматики. Появление различных нежелательных явлений в процессе перевода с креона на пангрол отмечалось у 5 пациентов (25%). У этих пациентов отмечались боли в животе, тошнота, разжижение стула или его учащение. В то же время в период исследования у одного пациента исчез беспокоивший его метеоризм, и у другого больного исчезли отмеченные изначально запоры. Необходимо отметить, что у одного пациента при переводе с креона на пангрол отмечено появление ректального пролапса.

У 2 пациентов из 20 (возраст от 10 до 16 лет) в связи с отсутствием каких-либо нежелательных явлений проведен быстрый переход (за 1–2 дня) с креона на пангрол, что не отразилось на их состоянии и на показателях копрограмм. По комфорту и субъективным ощущениям предпочли креон 10 пациентов и их родители (50%), и пангрол — 2 пациента и их родители (10%), остальные 8 человек (40%) считали оба препарата абсолютно одинаковыми по эффективности. Приводим графики статистической обработки результатов исследования по критерию Вилкоксона (рис. 1–3) и схему

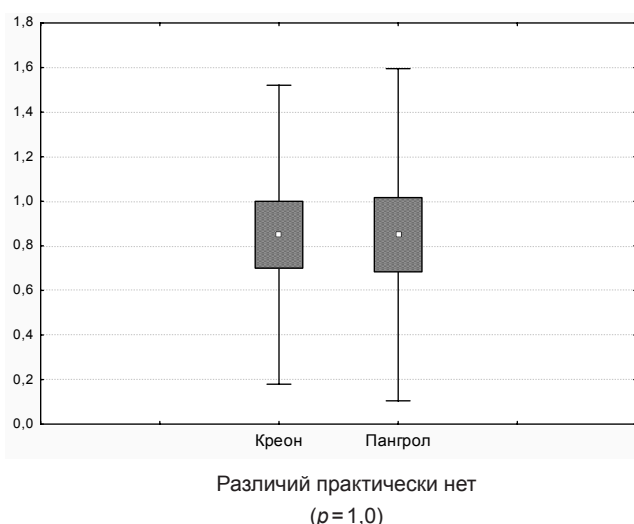
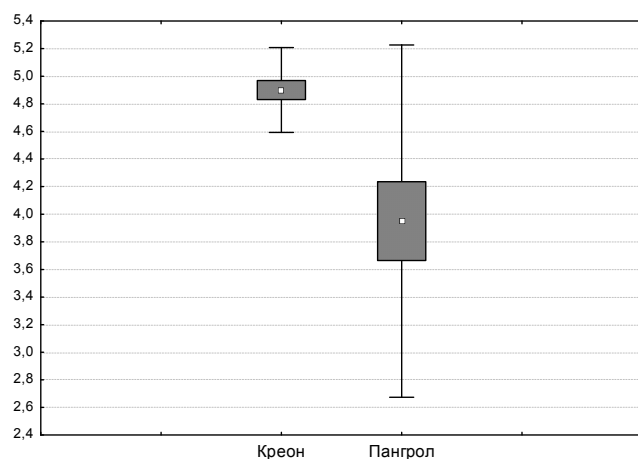
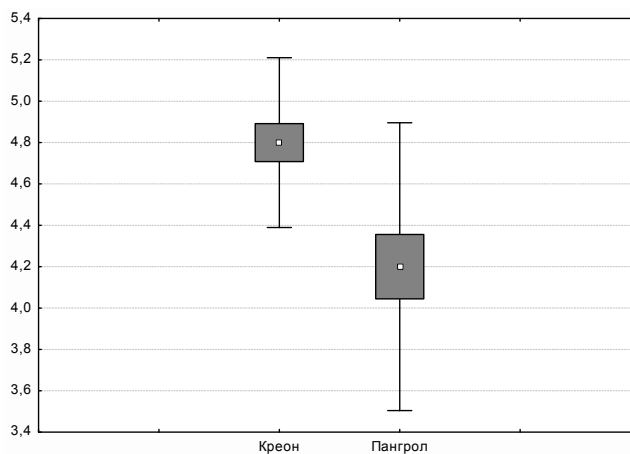


Рис. 1. Количество жирных кислот в копрограмме (условные единица) при приеме креона и пангрولا



Средняя оценка креона — 4,9 балла; пангрولا — 3,9 балла.
Различия достоверны ($p=0,005$)

Рис. 2. Оценка эффективности и переносимости препаратов пациентами по 5-балльной шкале



Средняя оценка креона — 4,8 балла; пангрولا — 4,2 балла.
Различия достоверны ($p=0,0064$)

Рис. 3. Оценка эффективности и переносимости препаратов врачами по 5-балльной шкале

Таблица 2

Схема перевода с одного ферментного препарата на другой при разной общей суточной дозе ферментов

Доза ферментов более 200 ТЕ в пересчете на липазу														
День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Креон*	22	20	18	16	14	12	10	8	6	4	2	0	0	0
Пангрол*	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	22	22
Доза ферментов от 100 до 200 ТЕ в пересчете на липазу														
День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Креон*	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	0
Пангрол*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12
Доза ферментов менее 100 ТЕ в пересчете на липазу														
День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Креон*	6	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1	0	0	0
Пангрол*	0	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	6

* — цифры указывают количество капсул препарата по 10 000 ЕД

перевода с одного ферментного препарата на другой (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Капсулированный, мини-таблетированный панкреатин пангрол хорошо переносится пациентами, что позволило у 60% больных муковисцидозом перейти с креона на пангрол за 10–14 дней.
2. Дозировки креона и пангрولا в пересчете на липазу у большинства пациентов эквивалентны, у части пациентов дозировки пангрولا для поддержания стабильного пищеварения

в пересчете на липазу пришлось повысить на 10–15%.

3. Нежелательные явления, регистрируемые в процессе перевода пациентов с одного препарата на другой, редки и носят временный характер (10%).
4. Только у 3 пациентов не удалось поменять ферментативный препарат из-за появления выраженных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (15%).
5. Пангрол — достойная альтернатива ферментативной заместительной терапии у больных муковисцидозом при внешнесекреторной панкреатической недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муковисцидоз / Под редакцией Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – М.: Медпрактика-М, 2014. [Cystic fibrosis. Ed by NI Kapranova, NJ Kashirskoj. 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.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. [Orlov AV, Simonova OI, Roslavceva EA, Shadrin DI. Cystic fibrosis (Clinical data, diagnostics, treatment, rehabilitation, dispensary observation). Saint Petersburg: SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2014. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Александр Владимирович Орлов — канд. мед. наук, доцент, заведующий инфекционно-боксированным отделением № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: orlovcf@rambler.ru.

Марина Ивановна Никитина — врач-педиатр инфекционно-боксированного отделения № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: 1961marina1@rambler.ru.

Александр Анатольевич Пашкевич — врач-педиатр инфекционно-боксированного отделения № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: pashkevich.aa@gmail.com.

Виктор Николаевич Ковалев — врач-педиатр инфекционно-боксированного отделения № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: kovalevpma2009@rambler.ru.

Aleksandr V. Orlov — MD, PhD, Associate Professor, Head of Infectious Boxed Department N 3. Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga". E-mail: orlovcf@rambler.ru.

Marina I. Nikitina — pediatrician of infectious boxed Department N 3. Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga". E-mail: 1961marina1@rambler.ru.

Aleksandr A. Pashkevich — Pediatrician of Infectious Boxed Department N 3. Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga". E-mail: pashkevich.aa@gmail.com.

Viktor N. Kovalev — Pediatrician of Infectious Boxed Department No. 3. Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga". E-mail: kovalevpma2009@rambler.ru.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ПРИ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЯХ У ДЕТЕЙ

© К.И. Пшеничная¹, Ю.И. Жиленкова²

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

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru – Ксения Ивановна Пшеничная

Статья принята к печати 03.02.2016

Резюме. В работе представлены показатели обмена железа в двух группах детей с гипохромными анемиями в возрасте от 7 месяцев до 16 лет, обследованных в детском диагностическом центре Санкт-Петербурга: 28 пациентов с железодефицитными анемиями (ЖДА) и 21 пациент с малой талассемией. У детей с ЖДА отмечены характерные изменения: снижение средних показателей железа сыворотки и ферритина и повышение общей железосвязывающей способности (ОЖСС) и растворимых рецепторов трансферрина (РТР). У детей с малой талассемией выявлены нормальные средние показатели железа сыворотки, ОЖСС и ферритина и небольшое повышение РТР. Но при анализе колебаний каждого из этих показателей у детей разных групп обнаружен более разнообразный спектр нарушений, что может быть связано с сочетанием у пациента малой талассемии и железодефицитного состояния, а также наличием сопутствующей патологии и проводимой недавно ферротерапии. Сделан вывод о необходимости комплексной оценки максимального числа биохимических показателей железистого обмена с учетом преморбидного фона и сопутствующей патологии.

Ключевые слова: микроэлементозы; талассемия; дефицит железа; детская гипохромная анемия.

DIFFERENTIAL EVALUATION OF IRON METABOLISM IN CHILDREN WITH HYPOCHROMIC ANEMIA

© K.I. Pshenichnaya¹, Yu.I. Zhilenkova²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. St. Petersburg

Contact Information: E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru – Ksenia I. Pshenichnaya

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 27–31

Accepted: 03.02.2016

Abstract. In the article are presented the indicators of iron metabolism in the two groups of children with hypochromic anemia in age from 7 months to 16 years who were examined in the Consultative and Diagnostic Center for Children of St. Petersburg: 28 patients with iron deficiency anemia and 21 patients with thalassemia minor. Characteristic changes are marked at children with IDA: reduced average iron and ferritin of serum and increasing the total iron binding capacity (TIBC) and soluble transferrin receptor (RTR). Children with thalassemia minor are characterized normal average serum iron, TIBC and ferritin, and a slight increase in RTR. But when we've analyzed the vibrations of each of these parameters in different groups of children, we founded a more diverse spectrum of disorders that may be associated with a combination thalassemia minor and iron deficiency, as well as the presence of comorbidities and conducted recently therapy by ferrum. Conclusion: it is necessary to evaluate the maximum number of biochemical parameters of iron metabolism, taking into account premorbid background and comorbidity.

Keywords: microelementoses; thalassemia; deficiency of iron; child hypochromic anemia.

В общей структуре гематологических заболеваний не онкогематологической природы у детей неизменно одно из главных мест принадлежит гипохромным анемиям. К этому предрасполагают,

как известно, анатомо-физиологические особенности растущего организма в целом и особенности обмена железа в частности. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении физиологии железистого

обмена, достаточно широкий спектр терапевтических и профилактических возможностей в отношении дефицита данного микроэлемента (именно дефицит железа занимает одно из ведущих мест среди микроэлементозов), его частота до настоящего времени неизменно составляют 17–20% среди населения земного шара [8, 14]. В структуре анемий детского возраста железодефицитные анемии (ЖДА) занимают по частоте первое место, составляя, по данным различных авторов, до 70–75% среди всех анемий [1, 7, 8].

Следует отметить, что частота гипохромных анемий в целом еще выше за счет пациентов с анемиями хронических больных (АХБ) и больных с талассемиями. По данным ВОЗ, ежегодно в мире рождается около 300 тысяч детей с синдромами талассемии. Стремительно меняющаяся демографическая ситуация делает данную проблему актуальной не только в зоне так называемого «малярийного пояса» земного шара, но и в регионах, для которых встречаемость талассемии до недавнего времени была менее характерной: Северная Америка, Европа, в том числе Россия [11, 14].

На территории СНГ, как известно, распространенность талассемии высока в странах Азии, Кавказа и Закавказья. В Российской Федерации данный вид патологии с наибольшей частотой отмечен в Дагестане, Поволжье, преимущественно среди татар и башкир [3]. Среди русского населения частота гетерозиготного носительства гена бета-талассемии составляет 1%. Являясь многонациональной страной, Россия включает в себя людей более 160 различных национальностей. Это обстоятельство, а также существенно возросший приток людей из этнических групп с высокой частотой носительства генов талассемии позволяют ожидать возрастающее число детей, страдающих данной патологией во всех регионах России. Санкт-Петербург, наряду с Москвой и другими крупными городами, является городом, принимающим значительные миграционные потоки [5, 6].

Пациенты с клинически манифестными проявлениями большой талассемии, как правило, попадают в стационары и достаточно рано оказываются в поле зрения врачей-гематологов, получая соответствующее лечение. Дети с малыми формами талассемии, напротив, чаще являются объектом наблюдения врачей первичного звена и остаются в сфере деятельности врачей-педиатров с диагнозом «гипохромная анемия».

Таким образом, в проблеме гипохромных анемий у детей в настоящее время для врачей-педиатров существует ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения и разрешения. К таковым относятся:

- правильный дифференциальный диагноз ЖДА с другими гипохромными *нежелезодефицитными* анемиями, в том числе с малыми талассемиями;
- диагностика ранней стадии — латентного дефицита железа (ЛДЖ) и его лечение как профилактика ЖДА;
- дифференцированный подход к трактовке этиопатогенеза железодефицитных состояний (ЖДС) у детей раннего и старшего возраста;
- обследование с использованием необходимых методик на современном уровне;
- рациональный подбор терапии с использованием современных средств, курса лечения достаточной продолжительности и адекватного пути введения препаратов.

В этой связи изучение показателей обмена железа при разных видах гипохромных анемий у детей остается неизменно актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическое значение некоторых показателей железистого обмена у детей с гипохромными анемиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в Консультативно-диагностическом центре для детей Санкт-Петербурга (КДЦД), по данным которого частота встречаемости детей с гипохромными анемиями за последние годы достаточно стабильна и составляет в среднем 40% от числа детей, обследованных врачами-гематологами (табл. 1).

Большинство пациентов относится к младшей возрастной группе: частота детей первых трех лет колеблется в пределах 53,3–66,5% среди всех пациентов с гипохромными анемиями. Второе место по частоте принадлежит детям старшей возрастной группы (21,4–26,7%), что соответствует данным литературы.

Для обследования детей с гипохромными анемиями, в соответствии с имеющимися данными литературы [4, 10, 12, 13] использованы следующие методики: клинико-anamnestический комплекс данных, результаты лабораторных исследований и дополнительные методы для уточнения причины абсолютного дефицита железа и сопутствующей патологии. Лабораторные методы исследования в КДЦД включали: клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000 (Япония) с оценкой морфологии эритроцитов по мазку, сывороточное железо (СЖ), уровень ферритина сыворотки (СФ), общую железосвязывающую способность (ОЖСС), показатель растворимых трансферриновых рецепторов (РТР) на биохимическом анализаторе.

Таблица 1

Частота детей с гипохромной анемией в общей структуре гематологических пациентов (по данным КДЦД, 2012–2014)

Год наблюдения	Всего пациентов	Пациенты с гипохромной анемией (абс. — %)
2012	2279	717 — 41,2
2013	2165	620 — 38,9
2014	2630	645 — 41,0

Таблица 2

Частота детей с малыми формами талассемии в структуре пациентов с гипохромными анемиями (2010–2014)

Вид патологии	2010	2011	2012	2013	2014
Железодефицитная анемия (число детей — %)	1224 — 90,4	1206 — 88,6	1111 — 85,4	1142 — 84,2	1108 — 86,6
Талассемия (число детей — %)	100 — 7,4	127 — 9,3	158 — 12,2	169 — 13,5	159 — 12,3
Анемия хронических больных (число детей — %)	30 — 2,2	28 — 2,1	32 — 2,4	29 — 2,3	23 — 1,1
Всего детей с гипохромными анемиями	1354 — 100	1361 — 100	1301 — 100	1240 — 100	1290 — 100

ре Cobas 6000 (Roche, Швейцария). При подозрении на талассемию клинический анализ крови был расширен подсчетом дополнительных эритроцитарных индексов, среди которых наиболее информативным оказался индекс Ментцера [13, 16], о чем сообщалось в предыдущих публикациях. В биохимическом анализе крови дополнительно исследовались показатели гемолиза (уровень билирубина, гаптоглобин, а также эритропоэтин) и тип гемоглобина методом капиллярного электрофореза [15]. Методом обратной гибридизации продуктов мультиплекс-ПЦР с олигонуклеотидными зондами, фиксированными на стрипах (ViennaLab Diagnostics, Австрия), определялись мутации бета-глобинового гена. Во всех случаях, за исключением одного, диагноз малой талассемии был подтвержден результатами генетического обследования. По результатам обследования детей, направленных к гематологам по поводу гипохромной анемии, наиболее частым видом патологии, как и предполагалось, оказалась ЖДА, второе место принадлежало малым талассемиям, частота которых заметно возросла за последние пять лет (табл. 2).

В настоящей работе приводятся результаты исследования железистого обмена у детей с ЖДА и малой талассемией. Группу детей с ЖДА составили 28 пациентов в возрасте от 7 месяцев до 16 лет: 12 девочек и 16 мальчиков; группу детей с малой талассемией — 21 ребенок в возрасте от 2 лет 6 месяцев до 15 лет: 7 девочек и 14 мальчиков. Все дети с ЖДА имели клинические проявления в виде анемического синдрома разной степени тяжести и проявления сидеропении: нарушение роста волос, ног-

тей, сухость кожи, атрофию сосочков языка, заеды в углах рта, сниженный аппетит. У пациентов с малой талассемией отмечался анемический синдром легкой или умеренной выраженности, у 6 детей — легкие признаки сидеропении.

В клиническом анализе крови у всех пациентов обеих групп отмечалась микроцитарная гипохромная регенераторная анемия, что и служило поводом для их направления к гематологу. У всех детей с талассемиями в клиническом анализе крови имело место снижение индекса Ментцера до 9–12 (при норме от 13 и выше) и присутствие мишеневидных эритроцитов, определяемых в окрашенном мазке крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер нарушений и средние значения показателей железистого обмена у детей с ЖДА соответствовали таковым, приводимым в литературе различными исследователями (табл. 3).

Средний показатель железа сыворотки крови, как и следовало ожидать, оказался сниженным у детей с ЖДА и оставался в пределах нормы при малой талассемии. В то же время его колебания у детей с ЖДА находились в пределах 1,4–9,3 мкмоль/л и у 12% детей оказались у верхней границы нормы. Поскольку некоторые из пациентов обращались к гематологу уже после начатого лечения и не всегда удавалось выдерживать значительный интервал времени от последнего использования препарата до настоящего обследования, это могло обусловить менее выраженную сидеропению у подобных детей. У пациентов с малой талассемией

колебания показателя сывороточного железа были в пределах 6,1–33,7 мкмоль/л, и у 14,3% детей оказались сниженными. Это имело место у детей младшего возраста, что могло быть обусловлено сочетанием у них малой талассемии с наличием абсолютного дефицита железа.

Общая железосвязывающая способность была повышена в 100% случаев у детей с ЖДА и находилась в пределах 72,9–94,4 мкмоль/л, что полностью соответствует наличию абсолютного дефицита железа. При малой талассемии показатель практически у всех детей находился в пределах нормы — 49,3–69,9 мкмоль/л, но у четверых из них был пограничным с верхним пределом, что, так же как и показатель сидеропении, указывало на наличие у них дефицита железа.

Уровень сывороточного ферритина, признанный «золотым стандартом» в диагностике железодефицитных состояний, колебался в группе детей с ЖДА в пределах 1,5–14 нг/мл, что, несомненно, подтверждало диагноз. Однако следовало учитывать вероятность некоторого искажения результата в сторону повышения показателя, поскольку он включает в себя и фракции белков острой фазы воспаления. У 25% детей с ЖДА имели место сопутствующие очаги инфекции, хотя и без отчетливых признаков обострения на момент настоящего исследования. У детей с малыми талассемиями показатель ферритина колебался в пределах 14,7–154 нг/мл и у 15,8% пациентов оказался сниженным по причине, отмеченной выше.

Показатель растворимых трансферриновых рецепторов был повышен у всех пациентов обеих групп, находясь в пределах 7,9–16,0 мг/л при ЖДА и 4,6–9,0 мг/л при малой талассемии. Более высокие показатели у детей с ЖДА полностью соответствуют точке зрения о диагностической информативности данного показателя при этой патологии. Поскольку уровень РТР отражает эритропоэтическую активность гемоглобинообразующих клеток, его повышение у пациентов с малой талассемией также следует считать вполне закономерным [2, 9].

Таким образом, полученные данные подтвердили известное положение о том, что для абсолютного железодефицитного состояния наиболее

информативными служат показатели пониженного сывороточного железа, повышенных ОЖСС и РТР. В то же время изменения данных показателей в этом же направлении у пациентов с малой талассемией не дают повода сомневаться в наличии гемоглобинопатии, а указывают на возможность сочетания этих видов патологии, особенно у детей младшей возрастной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Наличие гипохромии в клиническом анализе крови, в том числе — гипохромной анемии, не всегда служит показателем дефицита железа в организме, частота подобных состояний по данным КДЦД составляет 13,4–15,8 % среди детей с гипохромными анемиями.
- Гипохромная анемия как таковая не всегда служит достаточным основанием для ограниченной вакцинации, двигательной активности, режимных моментов, назначения ферротерапии и требует точной диагностики причины гематологических нарушений. В случае подтвержденного диагноза малой талассемии без сопутствующего ЖДС подобных рекомендаций не требуется.
- Сочетание малой талассемии с ЖДА может обусловить ограниченный эффект ферротерапии, не сопровождающийся нормализацией всех лабораторных показателей, в этой связи отсутствие полного эффекта ферротерапии при подтвержденном абсолютном дефиците железа требует повторного обследования пациентов с использованием современных информативных методик, позволяющих подтвердить или исключить наличие малой талассемии и оптимизировать дальнейшее ведение подобных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. – СПб.: Гиппократ, 2009. [Alekseev NA. Child haematology and immunology. Saint Petersburg: Gippokrat; 2009. (In Russ).]
- Бэйн Б.Дж., Гупта Р. Справочник гематолога A-Z / перевод с английского Т.Н. Мосоловой; под редакцией О.А. Рукавицына. – М.: Бином. Лаборатория зна-

Таблица 3

Средние показатели обмена железа у детей с ЖДА и малой талассемией

Показатель	ЖДА	Малая талассемия	Нормальные значения *
Железо сыворотки (мкмоль/л)	3,8±1,2	17,6±5,7	10,6–33,6
ОЖСС (мкмоль/л)	86,5±5,9	54,2±6,3	40,6–69,0
Ферритин сыворотки (нг/мл)	3,9±1,3	34,4±17,7	30,0–150,0
РТР (мг/л)	11,6±3,8	5,9±0,9	2,5–2,9

* — нормальные показатели приведены из методического пособия для врачей, 2015 г. [4]

- ний, 2010. [Beyn BD, Gupta R. Guide hematologist A-Z. Perevod s angliyskogo T.N. Mosolovoy; Ed by O.A. Rukavitsyna. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy; 2010. (In Russ).]
3. Госкомстат России (ИИЦ «Статистика России»). Социально-географический портрет России по итогам Всероссийской переписи населения 2010 года. – М., 2012. [Socio-geographical portrait of Russia according to All-Russian population census of year 2010. Moscow; 2012. (In Russ).]
 4. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: пособие для врачей / под ред. А.Г. Румянцев, И.Н. Захаровой. – М., 2015. Diagnostics and treatment of Iron-deficient Anemia in children and adolescents. Posobie dlya vrachev. Ed. by A.G. Rumyantseva, I.N. Zakharovoy. Moscow; 2015. (In Russ).]
 5. Жиленкова Ю.И., Пшеничная К.И., Ивашикина Т.М. Распространенность гемоглобинопатий среди детей Санкт-Петербурга // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 1. – № 2. – С. 29–31. [Zhilenkova YI, Pshenichnaya KI, Ivashkina TM. Prevalence of haemoglobinopathies among children of St. Petersburg. *Meditinskiy Alfavit*. 2015;1(2):29-31. (In Russ).]
 6. Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогенова Н.А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве // Педиатрия. – 2009. – Т. 87. – № 3. – С. 46–50. [Lokhmatova ME, Smetanina NS, Epidemiology of haemoglobin disorders in Moscow. *Pediatriya*. 2009;87(3):46-50. (In Russ).]
 7. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. [Pavlov AD, Morshchakova EF, Rumyantsev AG. Erythropoiesis, erythropoietin, iron. M.: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ).]
 8. Руководство по гематологии / Под ред. академика А.И. Воробьева. – М.: Ньюмедиамед, 2005. – Т. 3. [Manual of Hematology. Ed by akad. A.I. Vorob'eva. Moscow: N'yumediamed; 2005;3. (In Russ).]
 9. Руководство по гематологии для практических врачей / под ред. А.Г. Румянцева. – М., 2004. – Т. IV. [Manual of Hematology for practitioners. Ed. by A.G. Rumyantsev. Moscow; 2004;4. (In Russ).]
 10. Руководство по гематологии / под ред. академика А.И. Воробьева. – М.: Ньюмедиамед, 2005. – Т. 3. – С. 148–261. Manual of Hematology. Ed. by akad. A.I. Vorob'eva. Moscow: N'yumediamed; 2005;3. (In Russ).]
 11. Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями. – М.: Медпрактика-М, 2009. [Standards for the provision of specialized care to children and adolescents with haematological and oncological diseases. Moscow: Medpraktika-M; 2009. (In Russ).]
 12. Токарев Ю.Н. Гемоглобинопатии: географическое распространение, этиопатогенез, диагностика, принципы лечения и профилактики // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 60. – С. 62–66. [Tokarev YN. Haemoglobinopathies: geographic distribution, pathogenesis, diagnostics, principles of treatment and prevention]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1998;60:62-6. (In Russ).]
 13. Жукова Л.Ю., Харчев А.В., Соколова Н.Е., и др. Приобретенные мегалобластные анемии у детей // Педиатр. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. 33–38. [Zhukova LY, Kharchev AV, Sokolova NE, et al. Acquired megaloblastic Anemias in children. *Pediatr*. 2010;1(1): 33-38. (In Russ).]
 14. Bencaiova G, Burkhardt T, Krafft A. Screening for β -thalassaemia trait in anaemic Pregnant women. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62(1):20-7. doi: 10.1159/000091813.
 15. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia. Thalassemia international federation. 2008.
 16. Ryan K, Bain BJ, Warthington D, James J. Significant Haemoglobinopathies guidelines for screening and diagnosis. *Br J. of Haematology*. 2010;149(1):35-49. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08054.x.
 17. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. The role of automated measurement of RBC subpopulations in differential diagnosis of microcytic anemia and β -thalassemia screening. *Hematopathology*. 2011;135(3):374-9. doi: 10.1309/ajcpjrh1i0xtnfga.

◆ Информация об авторах

Ксения Ивановна Пшеничная — 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: kpshenichnaya@yandex.ru.

Юлия Исмаиловна Жиленкова — аспирант. Кафедра клинической лабораторной диагностики. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». E-mail: yuliaismailovna@mail.ru.

Ksenia I. Pshenichnaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

Yuliya I. Zhilenkova — Postgraduate Student. Clinical Chemistry Department. I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University. E-mail: yuliaismailovna@mail.ru.

УДК: 661.164.64
DOI: 10.17816/PED7132-42

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ УРОВНЯ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕВОЧЕК С ЭПИЛЕПСИЕЙ

© В.И. Гузева, В.В. Гузева, О.В. Гузева

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

Контактная информация: E-mail: viktoryka@mail.ru – Валентина Ивановна Гузева

Статья принята к печати 05.02.2016

Резюме. Введение. Многообразные изменения в организме, наблюдающиеся в препубертатном и пубертатном возрасте, создают необходимость четкой диагностики и терапии заболевания с учетом взаимодействия лекарственных препаратов, влияния их на гормональный статус. У девочек с эпилепсией такие детальные исследования отсутствуют. **Целью** исследования являлось изучение влияния современных противоэпилептических препаратов на гормональный профиль при эпилепсии у девочек подросткового возраста. **Материалы и методы.** У 50 девочек в возрасте 8–17 лет с эпилепсией исследовалась концентрация в крови тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоглобулину (а/т ТГ), трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), паратиреоидного гормона (П) и кортизола (К). Лечение детей в большинстве случаев проводилось вальпроатами, карбамазепинами и топамаксом. При лечении различными препаратами достоверные отличия в содержании гормонов выявлены в 2 (9,52 %) случаях, а в ширине распределений значений гормонов – в 7 (33,33 %) случаях. Самое высокое содержание ТТГ выявлено у девочек 8–17 лет при терапии вальпроатами, а/т ТГ – при лечении без АЭП, T_3 – при лечении фенобарбиталом или бензоналом, T_4 – топамаксом, П – у девочек при лечении вальпроатами, кортизола у девочек 8–13 лет – фенобарбиталом или бензоналом, у девочек 14–17 лет – трилепталом. У 19 девочек с эпилепсией через 2–12 месяцев после первого исследования повторно определялось содержание в крови ТТГ, а/т ТГ, T_3 , T_4 , К. Показатели уровня гормонов при разном лечении по отношению к исходному среднему содержанию гормонов у всех девочек с эпилепсией в 64,86 % случаев изменились так же, как и при первом исследовании. **Выводы.** При лечении различными препаратами у девочек с эпилепсией установлены достоверные отличия в содержании или ширине распределений значений всех гормонов. Выбор препарата, его дозирование и коррекцию следует проводить с учетом его влияния на гормональный профиль детей.

Ключевые слова: девочки с эпилепсией подросткового возраста; гормоны; терапия; антиэпилептические препараты.

COMPARISON OF ANTIEPILEPTIC THERAPY WITH INDICATORS OF HORMONES LEVEL IN BLOOD SERUM OF GIRLS WITH EPILEPSY

© V.I. Guzeva, V.V. Guzeva, O.V. Guzeva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: viktoryka@mail.ru – Valentina I. Guzeva

For citation: *Pediatrician*, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 32–42

Accepted: 05.02.2016

Abstract. Introduction. Multiple changes in the organism, which are observed in prepubertal and pubertal age, creates the need of clear diagnosis and treatment of the disease based on drugs interactions and their influence on hormonal status. In girls with epilepsy, such studies were not conducted. **The aim** of the study was to investigate the influence of modern antiepileptic drugs on hormonal status in adolescent girls with epilepsy. **Materials and methods.** In blood of 50 girls aged 8 to 17 years with epilepsy studied levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroglobulin antibodies (a/b TG), triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4), parathyroid hormone (P) and cortisol (C). Treatment in most cases included valproic acid, carbamazepine, and topiramate. The main results of the study. In treatment with use of various drugs detected 2 (9.52 %) significant differences in hormone levels and 7 (33.33 %), significant differences in the width of distribution of hormones

values. The highest content of thyroid-stimulating hormone found in girls 8–17 years treated by valproic acid, antibodies to thyroglobulin – treatment without AED, triiodothyronine – use of phenobarbital or benzobarbital, thyroxine – treatment on topiramate, PTH – in girls treated by valproic acid, cortisol in girls 8–13 years – on phenobarbital or benzobarbital, girls 14–17 years old – on oxcarbazepine. In 19 girls with epilepsy within 2–12 months after the first study hormone levels of TSH, a/b TG, T₃, T₄, C were re-determined. Indicators of hormones in different drug treatment changed according to the initial average content of hormones in all girls in 64.86% of cases same way as in the first study. **Conclusions.** Significant difference of all hormones, in the content or width of distributions of their values, was found in girls with epilepsy taking different antiepileptic drugs. Choice of drug, dosage and its correction should be made taking into account its impact on children's hormonal status.

Keywords: adolescence girls with epilepsy; hormones; therapy; anti-epileptic drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Перспективным направлением исследования эпилепсии является изучение клинических особенностей течения и лечения эпилепсии в препубертатном и пубертатном возрасте. Многообразные изменения в организме, наблюдающиеся в этом возрасте, создают необходимость не только четкой диагностики заболевания, но и терапии с учетом взаимодействия лекарственных препаратов между собой, влияния их на гормональный профиль при различных формах эпилепсии, показатели фертильности и другие эффекты [1, 4, 5].

Большинство проведенных исследований рассматривали только старые антиэпилептические препараты (АЭП) [8]. Данных относительно действия новых АЭП в литературе представлено мало. В работах [2, 3] впервые получены достоверные данные о гормональном фоне у мальчиков с эпилепсией подросткового возраста и его изменениях при терапии различными АЭП. У девочек с эпилепсией такие исследования отсутствуют.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования являлось изучение влияния современных противоэпилептических препаратов на гормональный профиль при эпилепсии у девочек подросткового возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике нервных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета обследовано 50 девочек в возрасте от 8 до 17 лет с эпилепсией, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении.

Критерии включения: установленный диагноз «эпилепсия» в соответствии с классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов [7], подтвержденный клиническими данными, а также данными электроэнцефалограммы и магнитно-резонансной томографии головного мозга. Часть пациентов

с эпилепсией не получали терапию противоэпилептическими препаратами, другие получали один противоэпилептический препарат или политерапию в стабильной дозе в течение не менее чем одного месяца перед началом участия в исследовании. Критериями исключения являлось наличие у ребенка прогрессирующего неврологического заболевания, клинически значимого соматического заболевания и наличие в анамнезе каких-либо эндокринных заболеваний.

У всех детей исследовалась концентрация в крови тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоглобулину (a/t ТГ), трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄), паратиреоидного гормона (П) и кортизола (К) при лечении без использования антиэпилептических препаратов (АЭП), а также при применении монотерапии трилепталом, вальпроатами, карбамазепинами, топамаксом, фенobarбиталом или бензоналом и при политерапии. Определение содержания гормонов в крови детей проводилось в соответствии с инструкциями по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в сыворотке крови человека, утвержденных МЗ РФ в лаборатории научно-исследовательского центра ГОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Забор крови осуществлялся из локтевой вены в утренние часы натощак.

Рассматривались относительные (безразмерные) значения гормонов в крови у девочек, которые определялись как отношение содержания соответствующего гормона к его среднему содержанию у девочек 8–9 лет группы сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ содержания исследуемых гормонов в крови у девочек с эпилепсией в возрасте от 8 до 17 лет не выявил значимых различий уровня ТТГ, a/t ТГ, Т₃, Т₄ и П. Для К установлены группы девочек 8–13 и 14–17 лет с достоверным различием ($p=0,90$) содержания гормона.

Доверительные интервалы [6] для содержания гормонов в крови у всех девочек с эпилепсией приведены в таблице 1.

Число детей, принимающих разные препараты в монотерапии, получающих политерапию и на-

ходящихся без лечения, представлено в таблице 2.

Результаты исследования уровня гормонов в крови девочек с эпилепсией в зависимости от проводимой терапии приведены в таблице 3.

Таблица 1

Доверительные интервалы для содержания гормонов в крови у всех девочек с эпилепсией

Гормоны	Возраст (лет)	Число девочек	Доверительный интервал ($p=0,95$)
ТТГ	8–17	42	$1,655 \pm 0,255$
а/т ТГ	8–17	45	$1,392 \pm 0,094$
T_3	8–17	46	$0,946 \pm 0,066$
T_4	8–17	42	$0,875 \pm 0,039$
К	8–13	19	$1,777 \pm 0,193$
К	14–17	26	$1,973 \pm 0,139$
П	8–17	22	$2,088 \pm 0,694$

Таблица 2

Численное распределение девочек с эпилепсией в зависимости от получаемой терапии

Гормоны	Возраст (лет)	Без лечения АЭП	Трилептал	Вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсо-финны)	Карбамазепины (финлепсин, тегритол)	Политерапия	Топамакс	Фенобарбитал, бензонал
ТТГ	8–17	5	3	15	9	2	7	1
а, т ТГ	8–17	5	3	16	10	2	7	2
T_3	8–17	5	3	17	10	2	7	2
T_4	8–17	5	3	15	9	2	6	2
К	8–13	4	–	5	4	–	5	1
	14–17	1	3	11	6	2	2	1
П	8–17	–	1	9	7	1	3	1

Прочерки в таблице означают, что лечение данным препаратом девочек указанного возраста не проводилось

Таблица 3

Доверительные интервалы [6] для относительного содержания гормонов в крови у девочек с эпилепсией в зависимости от проводимой терапии

Гормоны	Возраст (лет)	Препараты	Число степеней свободы	Коэффициент Стюдента ($p=0,95$)	Доверительный интервал
ТТГ	8–17	Лечение без АЭП	4	2,776	$1,346 \pm 0,411$
		Трилептал	2	4,303	$1,746 \pm 1,314$
		Вальпроаты	14	2,145	$2,065 \pm 0,661$
		Карбамазепины	8	2,306	$1,517 \pm 0,435$
		Политерапия	1	6,314 ($p=0,90$)	(0, 3,202)
		Топамакс	6	2,447	$1,203 \pm 0,339$
		Фенобарбитал, бензонал	0	–	1,534
а/т ТГ	8–17	Лечение без АЭП	4	2,776	$1,490 \pm 0,399$
		Трилептал	2	4,303	$1,482 \pm 1,107$
		Вальпроаты	15	2,1325	$1,430 \pm 0,177$
		Карбамазепины	9	2,262	$1,452 \pm 0,264$
		Политерапия	1	6,314 ($p=-0,90$)	(0, 2,669)
		Топамакс	6	2,447	$1,213 \pm 0,157$
		Фенобарбитал, бензонал	1	12,706	$1,211 \pm 1,050$

Таблица 3 (Окончание)

Гормоны	Возраст (лет)	Препараты	Число степеней свободы	Коэффициент Стьюдента ($p=0,95$)	Доверительный интервал
T_3	8–17	Лечение без АЭП	4	2,776	$1,021 \pm 0,207$
		Трилептал	2	4,303	$0,743 \pm 0,512$
		Вальпроаты	16	2,120	$0,948 \pm 0,121$
		Карбамазепины	9	2,262	$0,910 \pm 0,116$
		Политерапия	1	12,706	$0,964 \pm 0,607$
		Топамакс	6	2,447	$0,960 \pm 0,327$
		Фенобарбитал, бензонал	1	12,706	$1,150 \pm 0,953$
T_4	8–17	Лечение без АЭП	4	2,776	$0,843 \pm 0,191$
		Трилептал	2	4,303	$0,829 \pm 0,355$
		Вальпроаты	14	2,145	$0,866 \pm 0,086$
		Карбамазепины	8	2,306	$0,867 \pm 0,102$
		Политерапия	1	12,706	$0,926 \pm 0,421$
		Топамакс	5	2,571	$0,937 \pm 0,066$
		Фенобарбитал, бензонал	1	12,706	$0,898 \pm 0,194$
К	8–13	Лечение без АЭП	3	3,182	$1,760 \pm 0,831$
		Трилептал	—	—	—
		Вальпроаты	4	2,776	$1,874 \pm 0,498$
		Карбамазепины	3	3,182	$1,820 \pm 0,784$
		Политерапия	—	—	—
		Топамакс	4	2,776	$1,584 \pm 0,342$
		Фенобарбитал, бензонал	0	—	2,160
	14–17	Лечение без АЭП	0	—	2,052
		Трилептал	2	4,303	$2,256 \pm 1,147$
		Вальпроаты	10	2,228	$1,817 \pm 0,226$
		Карбамазепины	5	2,571	$2,173 \pm 0,268$
		Политерапия	1	6,314 ($p=0,90$)	(0, 4,124)
		Топамакс	1	12,706	$1,992 \pm 0,208$
		Фенобарбитал, бензонал	0	—	1,801
П	8–17	Лечение без АЭП	—	—	—
		Трилептал	0	—	1,333
		Вальпроаты	8	2,306	$2,496 \pm 1,809$
		Карбамазепины	6	2,447	$2,151 \pm 0,582$
		Политерапия	0	—	1,423
		Топамакс	2	4,303	$1,450 \pm 1,037$
		Фенобарбитал, бензонал	0	—	1,310

Прочерк в трех клетках одной строки означает, что лечение данным препаратом детей указанного возраста не проводилось

Данные о содержания гормонов при лечении вальпроатами, карбамазепинами и топамаксом (180) составляют 74,38% от всех данных (242), поэтому

исследование достоверности различия содержания гормонов в крови девочек проводилось только для этих препаратов (табл. 4).

Таблица 4

Достоверные различия средних значений [6] содержания гормонов у девочек при лечении вальпроатами, карбамазепинами и топамаксом

Гормоны	Возраст (лет)	Число девочек в сопоставляемых группах	Препараты, при лечении которыми сопоставляется содержание гормонов в крови	Коэффициент Стьюдента		Доверительный интервал
				табличный	расчетный	
Тиреотропный гормон	8–17	15	Вальпроаты — топамакс	1,725 ($p=0,90$)	1,848	$0,862 \pm 0,804$
		7				
Кортизол	14–17	11	Вальпроаты — карбамазепины	2,131 ($p=0,95$)	2,246	$-0,356 \pm 0,337$
		6				

Таблица 5

Достоверные различия в ширине распределений значений гормонов у девочек при лечении вальпроатами, карбамазепинами и топамаксом

Гормоны	Возраст девочек (лет)	Препараты, при лечении которыми сопоставляется содержание гормонов в крови	Число степеней свободы		Критерий F	
			k_1	k_2	расчетное значение	табличное значение
ТТГ	8–17	Вальпроаты — карбамазепины	14	8	4,440	3,237
		Вальпроаты — топамакс	14	6	10,609	3,956
а/т ТГ	8–17	Карбамазепины — топамакс	9	6	4,754	4,099
T_3	8–17	Карбамазепины — топамакс	6	9	4,711	3,374
T_4	8–17	Вальпроаты — топамакс	14	5	6,103	4,636
П	8–17	Вальпроаты — карбамазепины	8	6	13,984	4,147
		Вальпроаты — топамакс	8	2	31,756	19,371

Согласно приведенным в таблице 4 данным выявлены 2 (9,52%) достоверных отличия в содержании у девочек тиреотропного гормона и кортизола при лечении разными препаратами. Достоверно более высокое ($p=0,90$) содержание тиреотропного гормона у девочек 8–17 лет установлено при лечении вальпроатами, чем топамаксом; кортизола у девочек старшего возраста — при терапии карбамазепинами, чем вальпроатами.

Результаты исследования достоверности различия ширины распределений значений гормонов в крови у девочек при лечении разными препаратами, полученные с помощью F -распределения Фишера [6], приведены в таблице 5.

Достоверные различия в ширине распределений значений гормонов у девочек при лечении разными препаратами получены в 7 (33,33%) случаях при исследовании содержания тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину, трийодтиронина, тироксина и паратгормона. Достоверно ($p=0,90$) более широкое распределение значений тиреотропного гормона и паратгормона у девочек 8–17 лет получено при лечении вальпроатами, чем карбамазепинами; тиреотропного гормона, тироксина и паратгормона у девочек 8–17 лет — при терапии вальпроатами, чем топамаксом; антител к тиреоглобулину у девочек 8–17 лет — при лечении карбамазепинами, чем топамаксом; трийодтиронина у девочек 8–17 лет — при терапии топамаксом, чем карбамазепинами.

Нагляднее изменения среднего значения содержания гормонов у девочек с эпилепсией при лечении разными препаратами представлены графически (рис. 1, 2).

Самое высокое содержание тиреотропного гормона выявлено у девочек при лечении вальпроатами. Данное значение и содержание этого гормона у девочек при терапии трилепталом выше, чем у всех девочек с эпилепсией. Наименьшее содержа-

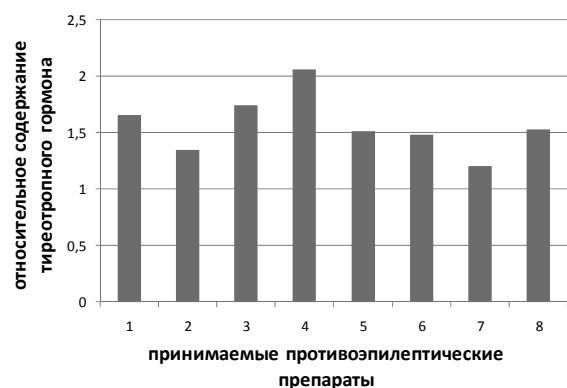
ние тиреотропного гормона определено у девочек при лечении топамаксом. Данное значение и содержание этого гормона у девочек при терапии фенобарбиталом или бензоналом, карбамазепинами, при политерапии и при лечении без АЭП ниже, чем у всех девочек с эпилепсией.

Содержание тиреотропного гормона у девочек является достоверно ($p=0,90$) более высоким при терапии вальпроатами, чем топамаксом.

Максимальное содержание антител к тиреоглобулину в крови отмечено у девочек без лечения АЭП. Это значение и содержание гормона у девочек при терапии трилепталом, карбамазепинами, вальпроатами выше, чем у всех девочек с эпилепсией. Наименьшее содержание антител к тиреоглобулину установлено у девочек при использовании в терапии фенобарбитала или бензонала. Данное значение и содержание этого гормона у девочек при лечении топамаксом и при политерапии ниже, чем у всех девочек с эпилепсией.

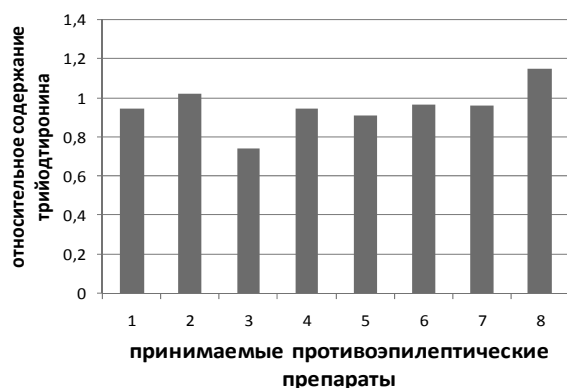
Самое высокое содержание трийодтиронина в крови выявлено у девочек при терапии фенобарбиталом или бензоналом. Данное значение и содержание этого гормона у девочек без лечения АЭП, при политерапии, при монотерапии топамаксом и вальпроатами выше, чем у всех девочек с эпилепсией. Наименьшее содержание трийодтиронина отмечено у девочек, получающих трилепталом. Данное значение и содержание этого гормона у девочек при терапии карбамазепинами ниже, чем у всех девочек с эпилепсией.

Наиболее высокое содержание тироксина в крови определено у девочек при лечении топамаксом. Данное значение и содержание этого гормона у девочек при политерапии и при монотерапии фенобарбиталом или бензоналом выше, чем у всех девочек с эпилепсией. Наименьшее содержание тироксина в крови выявлено у девочек при лечении карбама-



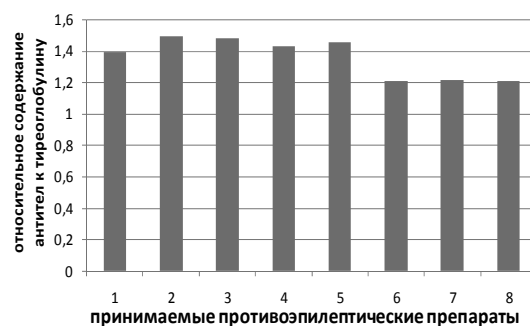
1 - среднее содержание тиреотропного гормона у всех девочек вне зависимости от лечения; 2 - без лечения АЭП; 3 - трилептал; 4 - вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсофины); 5 - карбамазепины (финлепсин, тегритол); 6 - политерапия; 7 - топамакс; 8 - фенobarбитал, бензонал

а



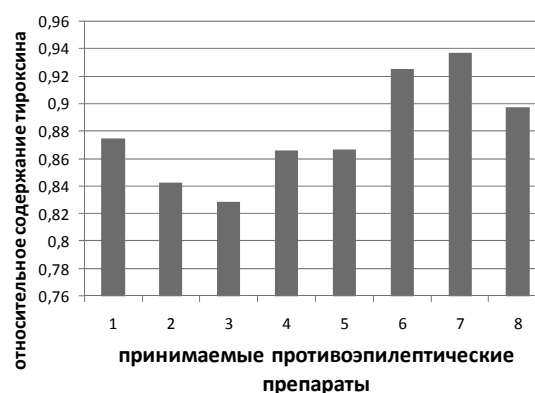
1 - среднее содержание трийодтиронина у всех девочек вне зависимости от лечения; 2 - без лечения АЭП; 3 - трилептал; 4 - вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсофины); 5 - карбамазепины (финлепсин, тегритол); 6 - политерапия; 7 - топамакс; 8 - фенobarбитал, бензонал

в



1 - среднее содержание антител к тиреоглобулину у всех девочек вне зависимости от лечения; 2 - без лечения АЭП; 3 - трилептал; 4 - вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсофины); 5 - карбамазепины (финлепсин, тегритол); 6 - политерапия; 7 - топамакс; 8 - фенobarбитал, бензонал

б



1 - среднее содержание тироксина у всех девочек вне зависимости от лечения; 2 - без лечения АЭП; 3 - трилептал; 4 - вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсофины); 5 - карбамазепины (финлепсин, тегритол); 6 - политерапия; 7 - топамакс; 8 - фенobarбитал, бензонал

г

Рис. 1. Содержание гормонов в крови у девочек с эпилепсией в зависимости от терапии: а) тиреотропного гормона, б) анти-тел к тиреоглобулину, в) трийодтиронина, г) тироксина

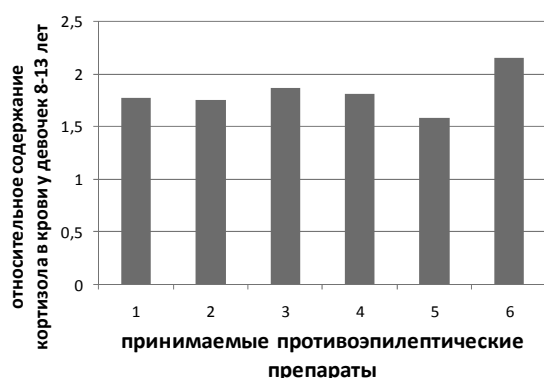
зепинами. Данное значение и содержание этого гормона у девочек при использовании трилептала, вальпроатов и без лечения АЭП ниже, чем у всех девочек с эпилепсией.

Максимальное содержание кортизола в крови определено у девочек 8–13 лет при лечении фенobarбиталом или бензоналом. Данное значение и уровень этого гормона у девочек при терапии вальпроатами и карбамазепинами выше, чем у всех девочек с эпилепсией. Наименьшее содержание кортизола у девочек 8–13 лет выявлено при лечении топамаксом. Данное значение и содержание этого гормона у девочек при терапии без АЭП ниже, чем у всех девочек с эпилепсией.

Самое высокое содержание кортизола у девочек 14–17 лет отмечено при лечении трилепталом. Данное значение и содержание этого гормона у девочек

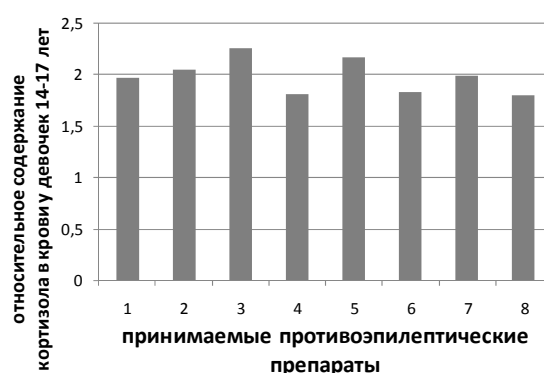
при терапии карбамазепинами, топамаксом и без лечения АЭП выше, чем у всех девочек с эпилепсией. Наименьшее содержание кортизола у девочек 14–17 лет определено при лечении фенobarбиталом или бензоналом. Данное значение и показатели уровня этого гормона у девочек при политерапии и при монотерапии вальпроатами ниже, чем у всех девочек с эпилепсией. Содержание кортизола у девочек старшего возраста является достоверно ($p=0,90$) более высоким при лечении карбамазепинами, чем вальпроатами.

Наиболее высокое содержание паратгормона выявлено у девочек при терапии вальпроатами. Данное значение и содержание этого гормона у девочек при лечении карбамазепинами выше, чем у всех девочек с эпилепсией. Наименьшее содержание паратгормона у девочек отмечено при терапии фенobarбиталом



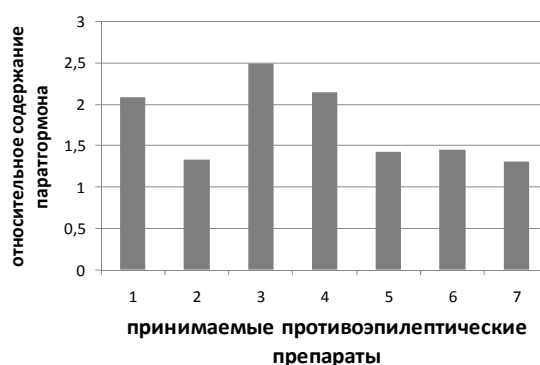
- 1 - среднее содержание кортизола у всех девочек 8-13 лет вне зависимости от лечения; 2 - без лечения АЭП; 3 - вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсофины); 4 - карбамазепины (финлепсин, тегритол); 5 - топамакс; 6 - фенobarбитал, бензонал

а



- 1 - среднее содержание кортизола у всех девочек 14-17 лет вне зависимости от лечения; 2 - без лечения АЭП; 3 - трилептал; 4 - вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсофины); 5 - карбамазепины (финлепсин, тегритол); 6 - политерапия; 7 - топамакс; 8 - фенobarбитал, бензонал

б



- 1 - среднее содержание паратгормона у всех девочек вне зависимости от лечения; 2 - трилептал; 3 - вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсофины); 4 - карбамазепины (финлепсин, тегритол); 5 - политерапия; 6 - топамакс; 7 - фенobarбитал, бензонал

в

Рис. 2. Содержание гормонов у девочек с эпилепсией в зависимости от терапии: а) кортизола у девочек 8–13 лет, б) кортизола у девочек 14–17 лет, в) паратгормона

или бензоналом. Данное значение и результаты исследования содержания этого гормона у девочек при монотерапии топамаксом, трилепталом и при политерапии ниже, чем у всех девочек с эпилепсией.

Итак, ниже среднего значения, полученного при исследовании содержания гормонов у всех девочек с эпилепсией, при лечении вальпроатами оказалось содержание тироксина и кортизола у девочек старшего возраста, при терапии карбамазепинами — тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина, при использовании топамакса — тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину, кортизола у девочек младшего возраста и паратгормона, при лечении трилепталом — трийодтиронина, тироксина и паратгормона, при терапии фенobarбиталом или бензоналом — тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину, кортизола у девочек старшего возраста и паратгормона, при политерапии — тиреотропного

гормона, антител к тиреоглобулину, кортизола у девочек старшего возраста и паратгормона, при лечении без АЭП — тиреотропного гормона, тироксина и кортизола у девочек младшего возраста.

Выше среднего значения, полученного при исследовании содержания гормонов в крови у всех девочек с эпилепсией, при лечении вальпроатами выявлено содержание тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину, трийодтиронина и кортизола у девочек старшего возраста, паратгормона, при терапии карбамазепинами — антител к тиреоглобулину, кортизола у девочек обеих возрастных групп, паратгормона, при лечении топамаксом — трийодтиронина, тироксина и кортизола у девочек старшего возраста, при терапии трилепталом — тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину и кортизола у девочек старшего возраста, при лечении фенobarбиталом — трийодтиронина, тироксина и кортизола у девочек

Таблица 6

Численное распределение детей в зависимости от получаемой терапии при втором исследовании топамаксом

Гормоны	Число девочек	Возраст (лет)	Без лечения АЭП	Три-лептал	Вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсофины)	Карбамазепины (финлепсин, тегритол)	Поли-терапия	Топамакс	Фенобарбитал, бензонал
ТТГ	17	8–17	1	1	3	5	2	4	1
а/т ТГ	18	8–17	1	1	5	4	2	4	1
T ₃	17	8–17	1	1	5	3	2	4	1
T ₄	14	8–17	1	1	4	2	1	4	1
К	7	8–13	1	–	2	2	–	2	–
	11	14–17	–	1	3	3	2	2	–

Прочерки в таблице означают, что лечение данным препаратом девочек указанного возраста не проводилось

Таблица 7

Относительное содержание гормонов у девочек с эпилепсией при втором исследовании в зависимости от проводимой терапии

Гормоны	Возраст (лет)	Среднее значение гормонов при 1-м исследовании	Среднее значение гормонов при 2-м исследовании	Без лечения АЭП	Три-лептал	Вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсофины)	Карбамазепины (финлепсин, тегритол)	Полите-терапия	Топамакс	Фенобарбитал, бензонал
ТТГ	8–17	1,655	1,694	1,285	1,011	1,758	1,558	2,863	1,781	0,580
а/т ТГ	8–17	1,392	1,759	2,078	1,538	2,042	1,195	1,244	2,328	1,251
T ₃	8–17	0,946	0,799	0,710	0,724	2,042	1,235	1,212	1,131	1,174
T ₄	8–17	0,875	0,904	1,261	0,935	0,946	0,732	0,647	0,896	0,985
К	8–13	1,777	1,365	1,156	–	1,292	1,237	–	1,673	–
	14–17	1,973	1,754	–	1,642	1,703	1,626	2,117	1,718	–

младшего возраста, при политерапии — трийодтиронина, тироксина, при лечении без АЭП — антител к тиреоглобулину, трийодтирона и кортизола у девочек старшего возраста.

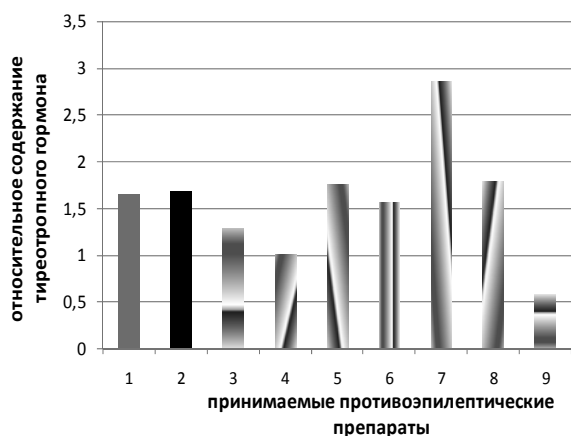
Различия в показателях уровня в крови девочек тиреотропного гормона и паратгормона являются наибольшими — соответственно 71,65 и 90,53 % по отношению к самым низким их значениям.

У 19 девочек с эпилепсией через 2–12 месяцев после первого исследования гормонов повторно определялось содержание в крови тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину, трийодтиронина, тироксина и кортизола. Число детей при повторном исследовании, принимающих разные препараты в монотерапии, получающих политерапию и находящихся без лечения, представлено в таблице 6.

Результаты повторного исследования уровня гормонов у девочек с эпилепсией в зависимости от проводимой терапии приведены в таблице 7 и представлены на рисунках 3, 4.

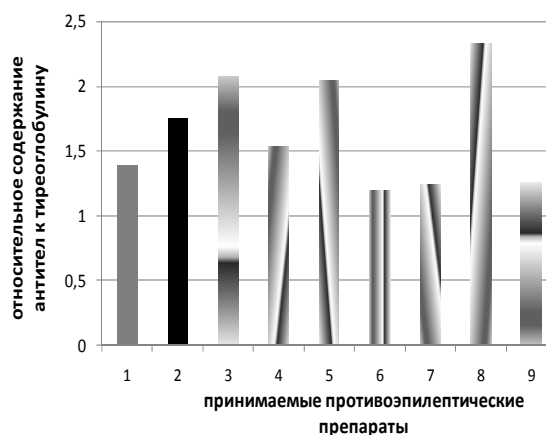
При первом исследовании содержания гормонов у девочек установлены показатели, которые в зависимости от применяемого при лечении препарата отличаются от средних значений содержания гормонов у всех девочек с эпилепсией в большую или мень-

шую сторону. При повторном исследовании соответствующие значения показателей уровня гормонов у девочек при разном лечении по отношению к исходному среднему содержанию гормонов в крови всех девочек с эпилепсией в 64,86 % случаев изменились так же, как и при первом исследовании. При повторном исследовании содержание гормонов у девочек при терапии вальпроатами осталось выше их среднего содержания у всех девочек с эпилепсией, если оно было таким при первом исследовании, и осталось ниже среднего содержания гормонов у всех девочек с эпилепсией, если оно было таким при первом исследовании. Ниже среднего стало содержание у девочек тиреотропного гормона при лечении трилепталом и выше среднего — его содержание в крови при политерапии и монотерапии топамаксом, ниже среднего стало содержание у девочек антител к тиреоглобулину при лечении карбамазепинами и выше среднего — его содержание в крови при терапии топамаксом, ниже среднего оказалось содержание у девочек трийодтиронина при лечении без АЭП и выше среднего — его содержание в крови при терапии карбамазепинами, ниже среднего стало содержание у девочек тироксина при политерапии, кортизола у девочек младшего возраста при лечении карбама-



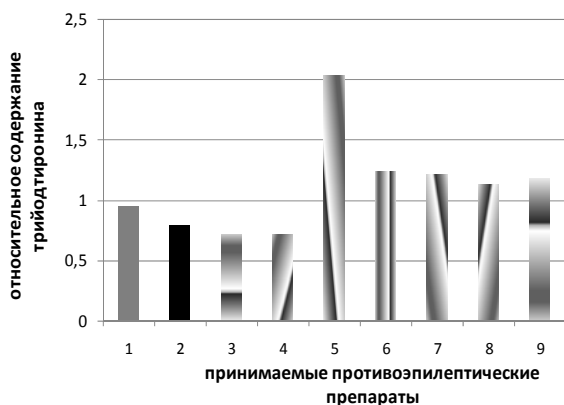
1 - среднее содержание тиреотропного гормона у всех девочек при I исследовании вне зависимости от лечения; 2 - среднее содержание тиреотропного гормона у всех девочек при II исследовании вне зависимости от лечения; 3 - среднее содержание тиреотропного гормона у девочек при II исследовании при лечении трилепталом, 4 - без лечения АЭП, 5 - при лечении вальпроатами (депакином, конвулексом, конвульсофинами), 6 - при лечении карбамазепинами (финлепсин, тегритол), 7 - при политерапии, 8 - при лечении топамаксом, 9 - при лечении фенobarбиталом, бензоналом

а



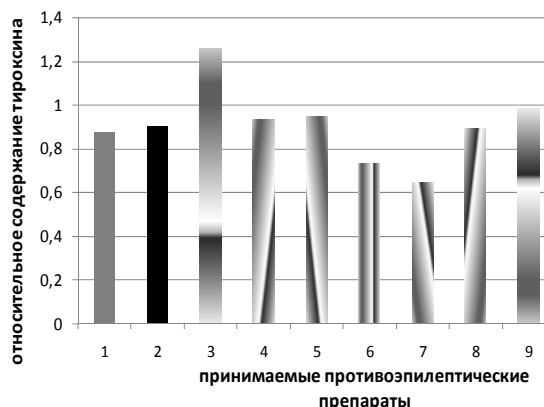
1 - среднее содержание антител к тиреоглобулину у всех девочек при I исследовании вне зависимости от лечения; 2 - среднее содержание антител к тиреоглобулину у всех девочек при II исследовании вне зависимости от лечения; 3 - среднее содержание антител к тиреоглобулину у девочек при II исследовании при лечении трилепталом, 4 - без лечения АЭП, 5 - при лечении вальпроатами (депакином, конвулексом, конвульсофинами), 6 - при лечении карбамазепинами (финлепсин, тегритол), 7 - при политерапии, 8 - при лечении топамаксом, 9 - при лечении фенobarбиталом, бензоналом

б



1 - среднее содержание трийодтиронина у всех девочек при исследовании вне зависимости от лечения; 2 - среднее содержание трийодтиронина у всех девочек при II исследовании вне зависимости от лечения; 3 - среднее содержание трийодтиронина у девочек при II исследовании при лечении трилепталом, 4 - без лечения АЭП, 5 - при лечении вальпроатами (депакином, конвулексом, конвульсофинами), 6 - при лечении карбамазепинами (финлепсин, тегритол), 7 - при политерапии, 8 - при лечении топамаксом, 9 - при лечении фенobarбиталом, бензоналом

в



1 - среднее содержание тироксина у всех девочек при I исследовании вне зависимости от лечения; 2 - среднее содержание тироксина у всех девочек при II исследовании вне зависимости от лечения; 3 - среднее содержание тироксина у девочек при II исследовании при лечении трилепталом, 4 - без лечения АЭП, 5 - при лечении вальпроатами (депакином, конвулексом, конвульсофинами), 6 - при лечении карбамазепинами (финлепсин, тегритол), 7 - при политерапии, 8 - при лечении топамаксом, 9 - при лечении фенobarбиталом, бензоналом

г

Рис. 3. Содержание гормонов у девочек с эпилепсией в зависимости от проводимой терапии при повторном исследовании: а) тиреотропного гормона, б) антител к тиреоглобулину, в) трийодтиронина, г) тироксина

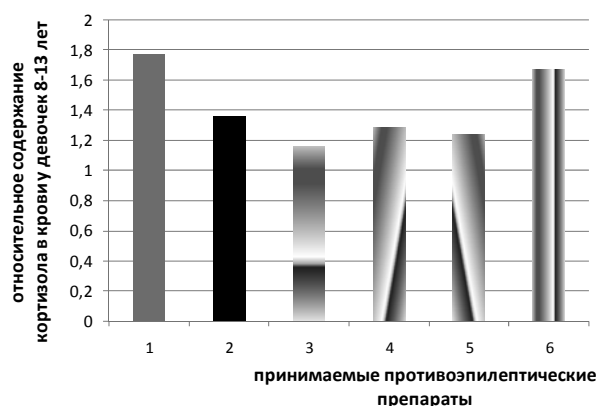
зепинами, а у девочек старшей возрастной группы — трилепталом, карбамазепинами и топамаксом, выше среднего оказалось содержание кортизола у девочек старшего возраста при политерапии.

ВЫВОДЫ

Самое высокое содержание тиреотропного гормона выявлено в крови у девочек 8–17 лет при

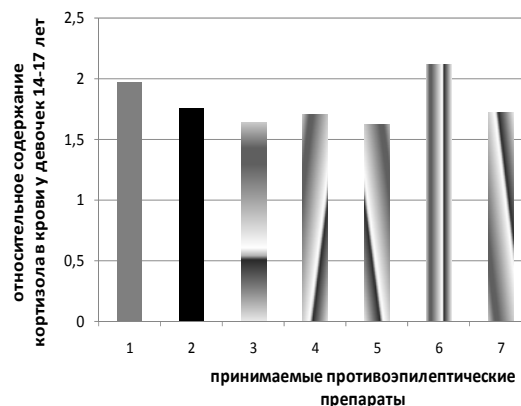
лечении вальпроатами, антител к тиреоглобулину — у девочек, находившихся без лечения АЭП, трийодтиронина — при терапии фенobarбиталом или бензоналом, тироксина — топамаксом, паратгормона — вальпроатами.

Максимальное содержание кортизола определено у девочек 8–13 лет при лечении фенobarбиталом или бензоналом, а у девочек 14–17 лет — трилепталом.



1 - среднее содержание кортизола у всех девочек 8-13 лет при I исследовании вне зависимости от лечения; 2 - среднее содержание кортизола у всех девочек 8-13 лет при II исследовании вне зависимости от лечения; 3 - среднее содержание кортизола у девочек 8-13 лет при II исследовании без лечения АЭП, 4 - при лечении вальпроатами (депакином, конвулексом, конвульсофинами), 5 - при лечении карбамазепинами (финлепсин, тегритол), 6 - при лечении топамаксом

а



1 - среднее содержание кортизола у всех девочек 14-17 лет при I исследовании вне зависимости от лечения; 2 - среднее содержание кортизола у всех девочек 14-17 лет при II исследовании вне зависимости от лечения; 3 - среднее содержание кортизола у девочек 14-17 лет при II исследовании при лечении триленталом, 4 - при лечении вальпроатами (депакином, конвулексом, конвульсофинами), 5 - при лечении карбамазепинами (финлепсин, тегритол), 6 - при политерапии, 7 - при лечении топамаксом

б

Рис. 4. Содержание гормонов у девочек с эпилепсией в зависимости от проводимой терапии при повторном исследовании: а) кортизола у девочек 8–13 лет, б) кортизола у девочек 14–17 лет

Установлено достоверно более высокое содержание тиреотропного гормона у девочек 8–17 лет при лечении вальпроатами, чем топамаксом, и кортизола у девочек старшего возраста при терапии карбамазепинами, чем вальпроатами.

При повторном исследовании значения показателей уровня гормонов у девочек при разном лечении по отношению к исходному среднему содержанию гормонов у всех девочек с эпилепсией в 64,86% случаев изменились так же, как и при первом исследовании.

Достоверные различия в ширине распределений значений гормонов у девочек при лечении разными препаратами установлены в 7 (33,33%) случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. [Guzeva VI. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal conditions in children. Moscow: Medical News Agency; 2007. (In Russ).]
2. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Анализ показателей уровня гормонов в крови у мальчиков предпубертального и подросткового возраста с эпилепсией при лечении разными противосудорожными препаратами // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2008. – № 3. – С. 59–63. [Guzeva VI, Guzeva VV, Guzeva OV. Analysis of hormone levels in blood of preadolescent and adolescent boys with epilepsy treated with various antiepileptic drugs.

Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2008;(3):59-63. (In Russ).]

3. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Оценка гормонального профиля у мальчиков препубертатного и пубертатного возраста с эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2008. – № 6. – С. 78–82. [Guzeva VI, Guzeva VV, Guzeva OV. Evaluation of hormonal status in boys of prepubertal and pubertal age with epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2008;(6): 78-82. (In Russ).]
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. – М.: Медицина, 2010. [Karlova VA. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow; 2010. (In Russ).]
5. Новикова Н.Е., Гузева В.В., Гузева О.В. Характеристика нейропсихологических особенностей у детей с идиопатическими фокальными формами эпилепсии // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – Вып. 3. – С. 52–54. [Novikova NE, Guzeva VV, Guzeva OV. Characteristics of neuropsychological features in children with idiopathic focal forms of epilepsy. *Pediatr.* 2011;2(3):52-54. (In Russ).]
6. Смирнов Н.В., Дунин-Барковский И.В. Курс теории вероятностей и математической статистики. – М.: Наука, 1969. [Smirnov NV, Dunin-Barkovskiy IV. The course of probability theory and mathematical statistics. Moscow; 1969. (In Russ).]
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy Proposal for

- revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4): 389-99. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
8. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, Farina EL, Frye CA. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology*. 2005;65:1016-20.

◆ Информация об авторах

Валентина Ивановна Гузева — д-р мед. наук, профессор. Заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Виктория Валентиновна Гузева — д-р мед. наук, доцент. Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Оксана Валентиновна Гузева — д-р мед. наук, доцент. Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Valentina I. Guzeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Victoria V. Guzeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Oksana V. Guzeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: viktoryka@mail.ru.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АФФИННО ОЧИЩЕННЫХ АНТИТЕЛ К БЕЛКУ S-100 У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНЫМ ДИСБАЛАНСОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ

© И.М. Мельникова¹, Ю.Л. Мизерницкий², В.А. Павленко¹

¹ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: imyar@mail.ru — Мельникова Ирина Михайловна

Статья принята к печати 11.01.2016

Резюме. Большое значение в патогенезе острой бронхиальной обструкции, развитии неспецифической гиперреактивности бронхов принадлежит нейрогенным механизмам. Известно, что перинатальные поражения центральной нервной системы являются неблагоприятным фоном для развития острого обструктивного бронхита и бронхиальной астмы у детей. Имеющиеся данные о роли функционального состояния вегетативной нервной системы при бронхообструктивном синдроме немногочисленны и достаточно противоречивы, что требует дальнейших исследований, в том числе в плане выбора методов реабилитации. Целью данного исследования явилась оценка клинико-функциональной эффективности включения сверхмалых доз аффинно очищенных антител к белку S-100 в комплексную реабилитацию у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза легкой степени тяжести. Наши данные свидетельствуют о том, что дополнительное включение сверхмалых доз аффинно очищенных антител к белку S-100 в комплекс оздоровления этих пациентов положительно влияет на вегетативный дисбаланс, вегетативный компонент бронхообструкции. В то же время применение коротким курсом (1 месяц) сверхмалых доз аффинно очищенных антител к белку S-100 не предупреждало возникновения повторных эпизодов острого обструктивного бронхита. Возможно, пациенты с повторными эпизодами бронхиальной обструкции в совокупности с выраженными функциональными нарушениями вегетативного статуса требуют более длительных курсов препарата, нормализующего деятельность ЦНС, что может оказаться полезным в комплексе реабилитации.

Ключевые слова: дети; острый обструктивный бронхит; перинатальное поражение ЦНС; реабилитация; сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к белку S-100.

CLINICAL EFFICIENCY OF MIDGET DOSES OF THE AFFINE CLEARED ANTIBODIES TO S-100 PROTEIN AT THE CHILDREN WITH DYSFUNCTION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN ANAMNESIS

© I.M. Melnikova¹, Yu.L. Mizernitskiy², V.A. Pavlenko¹

¹Yaroslavl State Medical University;

²Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact Information: E-mail: imyar@mail.ru — Irina M. Melnikova

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 43–49

Accepted: 11.01.2016

Abstract. The importance in a pathogenesis of the wheezing and a development of a nonspecific bronchial hyperreactivity belongs to neurogenic mechanisms. It is known that perinatal damage of the central nervous system are an adverse background for a forwardness of acute wheezing and bronchial asthma at children. The available data on a role of a functional condition of autonomic nervous system at the wheezing aren't numerous and rather contradictory that demands further researches, including in respect of a choice of methods of the rehabilitation. The aim of our study was to determine of the clinical and functional efficiency of including of midget doses of the affine cleared antibodies to S-100 protein in complex

rehabilitation of the children of early age with wheezing, depending on the presence of mild severity of perinatal damage to the CNS hypoxic genesis. Our data showed that additional including of midget doses of the affine cleared antibodies to S-100 protein in a complex of rehabilitation of these patients a positive effect on the autonomic imbalance, vegetative component of the wheezing. At the same time, prescription by a short course (less 5 weeks) of midget doses of the affine cleared antibodies to S-100 protein didn't prevent emergence of episodes of the wheezing. Perhaps, patients with recurrent wheezing with the expressed functional disturbances of the autonomic nervous system, need longer courses of the this medicine that can be useful in a complex of rehabilitation.

Keywords: infants; wheezing; perinatal damage to the CNS; rehabilitation; midget doses of the affine cleared antibodies to S-100 protein.

Острый обструктивный бронхит (ООБ) у детей раннего возраста является одной из актуальных проблем педиатрии и детской пульмонологии. Это обусловлено его высокой распространенностью, часто тяжелым течением, осложнениями, трудностями дифференциальной диагностики [16, 18, 21]. Сохраняется много нерешенных и спорных вопросов с выбором методов реабилитации у детей, перенесших ООБ. Причины и патогенетические механизмы развития бронхиальной обструкции могут быть самыми разнообразными и зависят от возраста детей, от их анатомо-физиологических и иммунологических особенностей, течения антенатального и раннего постнатального периодов [3, 4]. Согласно данным ряда исследований, более 80% всех случаев бронхиальной астмы имеют истоки в возрасте до 3 лет, проявляясь повторными эпизодами острого обструктивного бронхита на фоне ОРВИ [15].

Большое значение в патогенезе острой бронхиальной обструкции, развитии неспецифической гиперреактивности бронхов принадлежит нейрогенным механизмам [10, 27]. Перинатальные поражения центральной нервной системы (ПП ЦНС) являются неблагоприятным фоном для раннего развития ООБ и бронхиальной астмы (БА) у детей [7, 13, 17, 26].

В последнее время уделяется большое внимание оценке состояния вегетативной нервной системы при бронхиальной обструкции, однако данные о функциональном состоянии вегетативного гомеостаза у пациентов с БА достаточно противоречивы, что связано, с одной стороны, со сложностями, возникающими при определении параметров вегетативной нервной системы, которые могут меняться у одного и того же больного в динамике заболевания, с другой — с различиями в методических подходах при изучении данной проблемы [2, 14, 28, 29, 34].

Рецепторный дисбаланс является предрасполагающим фактором манифестации БА у детей. В настоящее время имеется предположение о дефекте генного локуса, кодирующего $\beta 2$ -адренорецепторы. Неустойчивость регулирующих респираторный комплекс подкорковых и спинальных структур

мозга, вегетативной нервной системы, приводящая к функциональным нарушениям респираторной системы, в большинстве случаев является следствием патологии внутриутробного развития, перинатального поражения ЦНС. В развитии гиперреактивности бронхов большое значение придается как первичным (наследственным), так и вторичным паторецепторным (неиммунным) механизмам в виде повышенной чувствительности ирритативных рецепторов бронхов (адренорецепторов, M2-ацетилхолиновых рецепторов и др.), что требует дальнейших исследований [12, 19].

С учетом современных данных о роли нейрогенных механизмов в развитии и течении респираторной патологии актуальным видится применение нейротропных препаратов с целью коррекции функционального состояния центральной нервной системы. Однако в данном направлении сохраняется целый ряд неизученных аспектов, что представляет перспективное научное направление.

Около полувека в клинической медицине применяются ноотропные препараты — вещества, влияющие на основные нейромедиаторные системы, метаболизм нейронов головного мозга, улучшающие мнестические функции, повышающие устойчивость ЦНС к повреждающим воздействиям [9].

В последние годы высокими темпами нарастает исследовательская деятельность, связанная с поиском и изучением механизма действия новых и уже имеющихся нейропротекторов. Эффект этих препаратов обусловлен комплексным взаимодействием различных биологических систем. Основное их действие связано с изменением метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке, с повышением скорости обмена информационных макромолекул и активацией синтеза белка [6]. В связи с тем, что ЦНС является главным регулирующим звеном в организме, ноотропные препараты не только улучшают функционирование нервной системы, но и положительно влияют на течение различных соматических и аллергических заболеваний, а также на функциональное состояние иммунной системы [5, 23].

Использование нейроспецифических белков в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС, особенно у детей раннего возраста, стало перспективным направлением современной нейрофизиологии и медицины. Особый интерес представляет мозгоспецифический белок S-100, который участвует в базовых функциях, таких как генерация и проведение нервного импульса, деление и рост нейронов, энергетический обмен. Существующие антитела к этому белку регулируют обменные и информационные процессы в мозге, повышают активность стресслимитирующих систем, оказывая нейротрофическое действие, способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности [1, 25].

L.J. Van Eldik и др. (2003) описали двойственное действие белка S-100 на головной мозг. В развивающемся мозге и при активации глии в ответ на повреждение белок S-100 работает как нейротрофический, защитный фактор. При этом чрезмерная продукция белка S-100 активированной глией может обуславливать усиление воспаления и нейрональной дисфункции [33].

Особенности экспрессии мозгоспецифических белков у детей и возможность их использования для диагностики перинатальных поражений ЦНС представляют особый интерес. Так, при изучении динамики содержания белка S-100 у детей с ПП ЦНС отмечалось значительное увеличение его концентрации в первые 48 часов жизни, затем наблюдалось его постепенное снижение. Сохранение повышенной концентрации коррелирует с увеличением частоты формирования тяжелого ПП ЦНС и неблагоприятным неврологическим прогнозом [8]. Кроме того, при обследовании новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией выявлены чрезвычайно высокие концентрации S-100 в моче (до 28,4 мкг/л), при этом у здоровых новорожденных уровень данного показателя менее 1 мкг/л [32]. Однако, по мнению M. Hermann и др. (2000), протеин S-100 не может являться диагностическим опорным показателем церебральной ишемии, так как его повышение неспецифично и может отмечаться при повреждении мышечной, жировой, костной ткани [31].

В педиатрической практике предпочтение отдают препаратам, обладающим поливалентным терапевтическим действием и минимальными побочными эффектами. Одним из них является тентен, который содержит сверхмалые дозы (СМД) аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S-100 (СМД антител к S-100) в гомеопатических разведениях [1]. Данные литературы свидетельствуют, что применение СМД антител к S-100 в комплексной терапии соматических забо-

леваний оптимизирует основную терапию и повышает качество жизни пациентов [11, 20, 22]. Однако научные исследования в этом направлении единичны и актуальны.

Целью нашего исследования явилась оценка клинико-функциональной эффективности включения сверхмалых доз антител к S-100 в комплексную терапию у детей раннего возраста, перенесших острую бронхиальную обструкцию на фоне перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического (ПП ЦНС) генеза легкой степени тяжести.

В условиях стационара и поликлиники нами обследовано 52 пациента, перенесших 1–2 эпизода ООБ в возрасте от 28 до 36 месяцев и имевших в анамнезе перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза легкой степени тяжести. В контрольную группу включено 74 практически здоровых ребенка, отнесенных ко 2-й группе здоровья, без отягощенного аллергоанамнеза и без ПП ЦНС, не болевших ОРИ в течение 1 месяца и более.

С учетом выявленных клинико-функциональных нарушений у детей, перенесших ООБ, таких как гиперактивное поведение, гиперактивность, расстройство вегетативной автономной нервной системы, что проявлялось выраженным преобладанием парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы (при уровне SDNN выше 40,3 мс; RMSSD — выше 34,5 мс), высокой напряженностью вегетативных регуляторных механизмов (при уровне SI ниже 189,0 усл.ед.), в зависимости от вида реабилитации методом «копи-пара» (попарного отбора) пациенты были распределены на две сходные по клинике и возрасту группы. Группа А — 26 детей, получавших базисную реабилитацию (по показаниям гипоаллергенные быт и диета, массаж, общий оздоровительный комплекс лечебной физкультуры); группа Б — 26 детей, наряду с базисным оздоровлением получавших СМД антител к S-100 (тенотен детский) (по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 месяца). Все дети наблюдались в катамнезе в течение 12 месяцев.

Наряду с общеклиническими методами исследования (анамнез, осмотр, общий анализ крови, консультация в динамике неврологом, УЗИ головного мозга, доплерография головного мозга и др.), для определения функционального состояния вегетативной нервной системы в динамике наблюдения пациентам проводилась оценка вариабельности сердечного ритма с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6 С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия); компьютерная бронхофонография (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «Паттерн 01», МЭИ, Россия) с исполь-

Таблица 1

Динамика клинической эффективности при различных комплексах реабилитации у детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне ПП ЦНС (катамнез 12 месяцев)

Показатель	Группа А (n=26)		Группа Б (n=26)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Среднее количество перенесенных ОРИ за 12 месяцев	6,04±0,62	5,45±0,84	7,61±0,76*	5,33±0,68*
Средняя продолжительность ОРИ (дни)	10,95±0,76	11,5±0,91	11,85±1,02*	8,42±0,66*
Средняя продолжительность обструкции (дни)	3,26±0,30	3,26±0,34	2,77±0,14*	1,55±0,24*
Средняя продолжительность кашлевого синдрома (дни)	8,06±1,44	8,73±1,33	11,44±1,74*	6,44±1,13*

Достоверность различия показателей по критерию Вилкоксона в группах до и после лечения: * — $p < 0,05$

зованием лицевой маски. Исследование одобрено Этическим комитетом ЯГМУ. Родителями детей подписывалось информированное согласие на участие в данном исследовании.

В результате катамнестического наблюдения у детей группы Б после реабилитации с включением СМД антител к S-100 выявлено достоверное снижение частоты и продолжительности острых респираторных заболеваний (табл. 1). При этом улучшение общего состояния детей, выражающееся в уменьшении отрицательных эмоций, плаксивости, нормализации засыпания и сна, по данным анкетирования родителей, отмечено у 87% детей группы Б и только у 24% группы А.

У детей группы Б после комплексной реабилитации с включением СМД антител к S-100 выявлено снижение продолжительности бронхообструкции и кашлевого синдрома ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

В динамике катамнестического наблюдения была проведена оценка параметров variability сердечного ритма, в результате которой выявлено, что у детей после комплексной реабилитации с включением СМД антител к S-100 отмечалось достоверное улучшение деятельности вегетативной нервной системы. Так, у детей группы Б отмечалось смещение парасимпатического дисбаланса в сторону нормотонии, о чем свидетельствовало снижение уровня SDNN и RMSSD ($p < 0,05$), восстановление баланса между центральным и автономным контуром регуляции сердечного ритма в виде увеличения показателя SI и снижения уровня IC ($p < 0,05$). При этом у пациентов группы А в динамике отмечалось усиление ваготонии, о чем свидетельствовало повышение величины SDNN; RMSSD; pNN50, снижение показателя Амо ($p < 0,05$), нарастание реактивной напряженности вегетативной нервной системы, характеризующееся повышением уровня SI и снижением

соотношения LF/HF, а также усиление дисбаланса автономной регуляции, характеризующееся повышением IC. Все это свидетельствовало о недостаточной эффективности базисной реабилитации.

Аналогичные данные были получены при применении этого препарата у детей после перенесенных респираторных инфекций, протекающих с синдромом нейротоксикоза. При этом нормализация показателей вегетативного тонуса и уменьшение частоты соматоневрологических проявлений вегетативной дисфункции способствовали более быстрому восстановлению [20]. При включении СМД антител к S-100 в комплексную терапию хронического гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки наблюдалось отчетливое снижение уровня тревожности и частоты болей в эпигастральной области [11].

Вероятные механизмы действия сверхмалых доз анти-S-100 связаны с модификацией функциональной активности эндогенного белка S-100 и его лигандов [25]. В результате реализуются его ГАМК-миметическое действие, восстановление ГАМК-ергической нейротрансмиссии и повышение порога тревожного реагирования в ЦНС. СМД анти-S-100 модулируют нейробиохимические процессы в головном мозге, что способствует купированию невротических и невротоподобных состояний [30].

По-видимому, под действием ноотропов происходит сдвиг в сторону оптимального соотношения и уравновешенности процессов возбуждения и торможения в ЦНС, улучшается организация основной ритмической активности мозга [24]. Применение нейропротекторов, обладающих многокомпонентным действием, регулирующих множество метаболических, нейромедиаторных и других сдвигов в организме, повышает компенсаторные возможности мозговых структур [9].

В то же время повторные эпизоды ООБ одинаково часто наблюдались в обеих группах детей (соответственно 52 и 53 %; $p > 0,05$).

При этом у детей с повторными обструктивными эпизодами по данным компьютерной бронхофонографии исходно показатель общей акустической работы дыхания был выше, чем у детей без повторных обструкций (соответственно $18,90 \pm 9,61$ и $7,88 \pm 2,83$ мкДж; $p < 0,05$).

Отмечено, что у пациентов группы Б с повторными обструкциями в катамнезе отмечалась исходно более выраженная ваготония, в отличие от пациентов без повторных эпизодов обструкции после комплексного восстановительного лечения с включением СМД антител к S-100 (соответственно SDNN $54,6 \pm 5,6$ мс и $43,6 \pm 1,4$ мс; RMSSD $55,7 \pm 7,5$ мс и $36,5 \pm 4,0$ мс; pNN50 $26,6 \pm 5,6$ % и $14,1 \pm 2,4$ %; $p < 0,05$). В динамике лечения у пациентов с повторными обструкциями в катамнезе отмечался менее значимый положительный эффект, свидетельствующий о недостаточном восстановлении вегетативного баланса (соответственно SDNN $44,9 \pm 6,2$ и $39,7 \pm 4,0$ мс; HF $41,5 \pm 3,5$ и $33,6 \pm 3,4$ %; pNN50 $17,2 \pm 6,7$ и $15,4 \pm 3,8$ %; $p > 0,05$). Возможно, в этих случаях необходим более длительный курс вегетотропной терапии.

Данные литературы свидетельствуют, что, несмотря на полвека, прошедшие с открытия ноотропов, вопрос о применении этих препаратов до настоящего времени остается одним из самых дискуссионных. Сложность и многокомпонентность нарушений нейроморальной регуляции, а также известные ограничения экстраполяции экспериментальных данных на клиническую практику, в том числе при восстановительном лечении детей раннего возраста, перенесших ООБ и имеющих вегетативные нарушения, обуславливают актуальность и перспективность дальнейших исследований в данном направлении. Это может способствовать профилактике формирования у таких детей бронхиальной астмы.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что дополнительное включение СМД антител к S-100 в комплекс восстановительного лечения пациентов, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне ПП ЦНС гипоксического генеза, церебральной ишемии I-й степени, положительно влияет на вегетативный дисбаланс, вегетативный компонент бронхообструкции, облегчая ее течение, хотя и не предупреждает появления повторных эпизодов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В., Макарова Т.В. Применение препарата тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения // Российский психиатрический журнал. – 2008. – № 3. – С. 48–2. [Amosov ML, Saleev RA, Zarubina EV, Makarova TV. Application of a preparation Tenoten at treatment of emotional frustration at patients with passing damages of the brain blood circulation. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal*. 2008(3):48-2. (In Russ).]
2. Антипкин Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы // Здоровье Украины. – 2008. – № 18/1. – С. 19–1. [Antipkin YG, Lapshin VF, Umanets TR. Recurrent bronchitis in children: discussion]. *Zdorov'e Ukrainy*. 2008;(18/16):19-1 (In Russ).]
3. Арутюнян К.А. Прогнозирование развития, течения и исходов обструктивного бронхита у детей раннего возраста на фоне перинатальной энцефалопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2004. [Arutyunyan KA. Forecasting of development, current and outcomes of obstructive bronchitis at children of early age with perinatal encephalopathy. Vladivostok; 2004. (In Russ).]
4. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. – М., 2001. [Barashnev YI. Perinatal neurology. Moscow; 2001. (In Russ).]
5. Васильева Л.В., Орлова Е.В., Золотарева М.А. Антиоксидантное и иммунокорригирующее действие препарата мексидол в терапии бронхиальной астмы // Медицинский вестник. – 2008. – № 2(429). – С. 15. [Vasil'eva LV, Orlova EV, Zolotareva MA. Antioxidant and immunocorrective action of a Meksidol in therapy of bronchial asthma]. *Meditsinskiy vestnik*. 2008;2 (429):15. (In Russ).]
6. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – № 4. – С. 44–8. [Voronina TA, Seredenin SB. The nootropic and neurotyre-tread drugs. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2007;(4):44-8. (In Russ).]
7. Гаймоленко И.Н., Потапова Н.Л. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 112–6. [Gaymolenko IN, Potapova NL. The factors of the risk of development of bronchial asthma in the children. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2007;(4):112-6. (In Russ).]
8. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Маркевич К.А., Трифонова О.Е. Изменение уровня белка у новорожденных с перинатально-гипоксическим поражением ЦНС // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 1–6. [Golosl'naya GS, Petrukhin AS, Markevich KA, Trifonova OE. Change of level of protein at newborns with perinatal and hypoxemic defeat of CNS. *Pediatriya*. 2004;(1):1-6. (In Russ).]
9. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. – М.: ИКАР, 2006. [Gomazkov OA.

- Neurotrophic regulation and stem cells of a brain. Moscow: IKAR; 2006. (In Russ.)]
10. Деев И.А., Петрова И.В., Кармалита Е.Г., и др. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме: основы патогенеза // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 4. – С. 65–4. [Deyev IA, Petrova IV, Karmalita EG, et al. Airway hyperresponsiveness in bronchial asthma: pathogenesis basics. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2002;(4):65-4. (In Russ).]
 11. Карпин В.А. Влияние тенотена на нейровегетативный статус и консолидацию ремиссии у больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Поликлиника. – 2010. – № 1. – С. 130–5. [Karpin VA. Influence of a tenoten on the neurovegetative status and consolidation of remission at patients with a chronic gastroduodenitis and stomach ulcer of a duodenum. *Poliklinika*. 2010; (1):130-5. (In Russ).]
 12. Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. [Kel'manson IA. Dream and breath of children of the early age. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2006. (In Russ).]
 13. Князева Е.В., Халецкая О.В., Козлова Е.М., Большухина И.Е. Состояние дыхательных путей у детей школьного возраста, перенесших в перинатальный период тяжелую гипоксию // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 8. – С. 19–3. [Knyazeva EV, Khaletskaya OV, Kozlova EM, Bol'shukhina IE. Condition of airways at the children of school age who had a heavy hypoxia to the perinatal period]. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006;(8):19-3. (In Russ).]
 14. Ламден Ю.А. Состояние нейровегетативной регуляции у больных бронхиальной астмой в ходе респираторной реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. [Lamden YA. Status autonomic regulation in patients with bronchial asthma during respiratory rehabilitation. [dissertation]. Saint Petersburg; 2008. (In Russ).]
 15. Мизерницкий Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при ОРИ у детей раннего возраста: дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии. Материалы V региональной научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2012». – СПб., 2012. – С. 130–144. [Mizernitskiy YL. The wheezing in children of the early age: differential diagnostics and the principles of the differentiated therapy. Materialy V regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii. «Vorontsovskie chteniya. Sankt-Peterburg – 2012». Saint Petersburg; 2012:130-144. (In Russ).]
 16. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при острой респираторной инфекции у детей // Земский врач. – 2010. – № 3. – С. 5–10. [Mizernitskiy YL. Differential diagnostics and the principles of the differentiated therapy of the wheezing at the acute respiratory infection in the children. *Zemskiy vrach*. 2010;(3):5-10. (In Russ).]
 17. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей // Аллергология. – 2004. – № 3. – С. 27–1. [Mizernitskiy YL, Kosenkova TV, Marinich VV, Vasil'eva IA. Influence of perinatal damage of the central nervous system on formation and the course of bronchial asthma in the children. *Allergologiya*. 2004;(3):27-1. (In Russ).]
 18. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма. В кн.: Хронические заболевания легких у детей (под ред. Розиновой Н.Н., Мизерницкого Ю.Л.). – М.: «Практика», 2011. – С. 149–168. [Mizernitskiy YL. Bronchial asthma. In: Chronic lung diseases in children (ed. Rozinova NN, Mizernitskiy YL), Moscow: Praktika; 2011. (In Russ).]
 19. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. – М.: Медпрактика, 2012. [Mizernitskiy YL, Tsyplenkova SE, Melnikova IM. Modern methods of evaluation of the functional state of the bronchopulmonary system in children. Moscow: Medpraktika; 2012. (In Russ).]
 20. Михайлова Е.В., Ильичева Т.И. Астено-вегетативный синдром у детей после перенесенных инфекционных заболеваний // Лечащий врач. – 2009. – № 8. – С. 35–8. [Mikhaylova EV, Il'icheva TI. Psycho-autonomic syndrome at children after the infectious diseases. *Lechashchiy vrach*. 2009;(8):35-8. (In Russ).]
 21. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. – М.: Оригинал Макет, 2012. [National Program "Bronchial asthma in the children. The strategy of treatment and prevention". Moscow: The Original Layout, 2012. (In Russ).]
 22. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Прогностическое значение функциональных показателей дыхательной системы и вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 7–4. [Pavlenko VA, Mel'nikova IM, Mizernitskiy YL. Predictive value of functional indicators of respiratory system and autonomic nervous system at the children of early age with acute obstructive bronchitis and the perinatal damage of the hypoxic genesis. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2015;10(1):7-14. (In Russ).]

23. Резниченко Ю.Г., Билаш В.И., Бессикало В.И., и др. Нарушения иммунного статуса у детей с перинатальным поражением нервной системы и поиск путей их коррекции // Современная педиатрия. – 2008. – Т. 19. – № 2. – С. 157–0. [Reznichenko YG, Bilash VI, Bessikalo VI, et al. Damages of the immune status at children with perinatal defeat of nervous system and search of ways of their correction. *Sovremennaya pediatriya*. 2008;19(2):157–0. (In Russ).]
24. Титова Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 24. – С. 1846–0. [Titova NV. Modern view on nootropic therapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;(24):1846–0. (In Russ).]
25. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М., и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. – М.: РАМН, 2005. [Epshteyn OI, Shtark MB, Dygay AM, et al. Pharmacology of midget doses of antibodies to endogenous regulators of functions. Moscow: RAMN; 2005. (In Russ).]
26. Aranda CS, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Wheezing and low birth weight. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Feb; 26(1):82–5.
27. Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol*. 2001;125(1–2):145–4. doi: 10.1016/s0034-5687(00)00210-3.
28. Emin O, Esra G, Aysegul D, et al. Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(3):206–0. doi: 10.1016/j.resp.2012.07.002.
29. Garcia-Araújo AS, Pires Di Lorenzo VA, Labadessa IG, et al. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. *J Asthma*. 2014;31:1–8.
30. Heizmann CW, Fritz G, Schafer BW. S-100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*. 2002; 7(1–3):1356–8. doi: 10.2741/heizmann.
31. Hermann M, Vos P, Wunderlich MT, et al. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000;(31):2670–7. doi: 10.1161/01.str.31.11.2670.
32. Ruetzler K, Buhner C, Grimmer I, et al. Urinary S-100B concentrations in term and preterm infants at risk for brain damage. *Biol Neonate*. 2006;89(4):260–4. doi: 10.1159/000090120.
33. Van Eldik LJ, Wainwright MS. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3–4):97–8.
34. Wright RJ. Stress-related programming of autonomic imbalance: role in allergy and asthma. *Chem Immunol Allergy*. 2012;98:32–47. doi:10.1159/000336496.

◆ Информация об авторах

Ирина Михайловна Мельникова — д-р мед. наук, доцент. Заведующая кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: imyar@mail.ru.

Юрий Леонидович Мизерницкий — д-р мед. наук, профессор. Заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких. ОСП НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева. ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: yulmiz@gmail.com.

Василиса Александровна Павленко — аспирант. Кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: grvasilisa@mail.ru.

Irina M. Melnikova — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. Yaroslavl State Medical University. E-mail: imyar@mail.ru.

Yuriy L. Mizernitskiy — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Scientific Director Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: yulmiz@gmail.com.

Vasilisa A. Pavlenko — Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics. Yaroslavl State Medical University. E-mail: grvasilisa@mail.ru.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ В АНАМНЕЗЕ

© Е.Ю. Запеевалова¹, Ю.Б. Ключина², Е.В. Бойцова¹, М.А. Кирбятыева³

¹НИИ пульмонологии «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова»;

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

³ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: E-mail: elena.zapevalova-13@yandex.ru – Елена Юрьевна Запеевалова

Статья принята к печати 01.02.2016

Резюме. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) в настоящее время является самым частым хроническим заболеванием легких у недоношенных детей. С момента первого описания болезни, более чем 40 лет назад, новые методы лечения и технологии улучшили исход недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В результате увеличилась выживаемость глубоко недоношенных детей, но, несмотря на совершенствование технологий выхаживания, заболеваемость бронхолегочной дисплазией продолжает расти. При этом последствия данной патологии для дальнейшей жизни до сих пор не определены. Цель исследования: оценить особенности клинического течения, а также определить структурные изменения в легких и функциональные нарушения у детей школьного и подросткового возраста, имеющих БЛД в анамнезе. В данной работе проведено обследование 44 детей младшего школьного и подросткового возраста, перенесших бронхолегочную дисплазию. Изучены особенности клинического течения в различные возрастные периоды, функциональное состояние дыхательной системы, а также структурные изменения легочной ткани. Детям проведены высокоразрешающая компьютерная томография легких, исследование функции внешнего дыхания методами импульсной осциллометрии, спирометрии, бодиплетизмографии, а также исследование диффузионной способности легких. У детей и подростков с БЛД в анамнезе обнаружены длительно сохраняющиеся структурные изменения в легких в виде неомогенности вентиляции и фиброзных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу при отсутствии значимых клинических симптомов респираторной патологии.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия; подростки; компьютерная томография; импульсная осциллометрия; спирометрия; бодиплетизмография.

CLINICAL CURRENT AND STRUCTURAL CHANGES OF PULMONARY TISSUE AT CHILDREN WITH A BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN THE ANAMNESIS

© E.Yu. Zapevalova¹, Yu.B. Klyukhina², E.V. Boitsova¹, M.A. Kirbyatieva³

¹Scientific Research Institute Pulmonologists of the Scientific and Clinical Research Center State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University";

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia;

³Leningrad Regional Children Clinical Hospital

Contact Information: E-mail: elena.zapevalova-13@yandex.ru – Elena Yu. Zapevalova

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 50–57

Accepted: 01.02.2016

Abstract. Bronchopulmonary dysplasia is currently the most common chronic lung disease in preterm infants. Since the initial description of the disease, more than forty years ago, new treatments and technologies have improved the outcome for preterm infants with very - low and extremely - low - birth - weight. As a result, the survival of extremely premature infants has increased but, despite of the improvement in neonatal care, the incidence of bronchopulmonary dysplasia continues to grow. At the same time the consequences of this disease for life has not yet been determined. The aim of the study to determine the clinical course, structural and functional changes in the lungs. In this study we surveyed 44 primary school children and

adolescents who have had bronchopulmonary dysplasia in infancy. The children was carried out computed tomography of the lungs, research of function of external breath by methods of impulse oscillometry, spirometry, a body plethysmography, and also research of diffusion lung capacity. The features of the clinical course at different ages, the functional state of the respiratory system, as well as structural changes in the lung tissue. In school children and adolescents with a history of bronchopulmonary dysplasia found long - term structural changes in the lungs as inhomogeneity of ventilation and fibrotic changes on computed tomography of the thorax and also had evidence of airflow obstruction in the result of pulmonary function tests, in the absence of significant clinical signs of respiratory disease.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; adolescents; computed tomography; impulse oscillometry; spirometry; body plethysmography.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД), развивающаяся у недоношенных детей, в настоящее время является актуальной проблемой как неонатологии, так и педиатрии. Впервые бронхолегочная дисплазия описана W.H. Northway в 1967 году как хроническое заболевание легких недоношенных детей, развивающееся в результате воздействия «жестких» параметров искусственной вентиляции на незрелые легочные структуры, приводящее к повреждению легочной ткани и выраженным респираторным симптомам [2, 5, 7, 25]. Со времени первого описания этой патологии прошло уже более 40 лет, и, несмотря на совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей, показатели заболеваемости БЛД во всем мире не снижаются. Бронхолегочная дисплазия продолжает оставаться наиболее частым хроническим респираторным заболеванием периода новорожденности и развивается, по данным различных авторов, у 20–30 % всех выживших недоношенных с СДР [7, 15, 25]. В основе классической БЛД, описанной W.H. Northway, лежит повреждение незрелых легких высокими концентрациями кислорода, давлением и объемом, ведущее к значительной воспалительной реакции, поражению мелких дыхательных путей, фиброзу легочной ткани и эмфиземе [12, 20]. В последние годы, вследствие введения профилактики дефицита сурфактанта, щадящих режимов респираторной поддержки, появилась новая форма БЛД, которая характеризуется минимальной степенью воспалительного повреждения дыхательных путей и значительным нарушением альвеолярного развития. Согласно Российской классификации клинических форм заболеваний легких у детей диагноз «бронхолегочная дисплазия» правомерен в качестве самостоятельного только у детей до 3-летнего возраста [4]. В более старшем возрасте БЛД указывается лишь как заболевание, имевшее место в анамнезе [1, 5]. В то же время имеются данные о длительном сохранении нарушений функции дыхания, а также о персистирующих структурных изменениях легочной ткани у детей, перенесших БЛД [9, 14, 19, 24, 26]. Последствия повреждения

легких в раннем постнатальном периоде, их значение для респираторной патологии старшего возраста до настоящего времени до конца не установлено.

Цель исследования — оценка особенностей клинического течения, а также определение структурных изменений в легких и функциональных нарушений у детей школьного и подросткового возраста, имеющих БЛД в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе лаборатории детской пульмонологии НИИ пульмонологии в Детской областной больнице и СПбГУЗ КДЦ г. Санкт-Петербурга был изучен анамнез детей с бронхолегочной дисплазией различной степени тяжести. В исследование было включено 44 ребенка в возрасте от 5–18 лет с установленным диагнозом бронхолегочной дисплазии легкой и средней степени тяжести в анамнезе, лечившихся в отделении патологии новорожденных и наблюдавшихся в консультативно-диагностическом центре детской областной клинической больницы г. С-Петербурга. Диагноз БЛД и определение степени тяжести устанавливались на основании критериев, опубликованных в Российской классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [4]. Был изучен анамнез (от дошкольного до подросткового возраста) детей, проведена оценка особенностей течения заболевания в разные возрастные периоды. Была выполнена оценка физического развития с использованием центильных таблиц, а также изучены структурные изменения легких при помощи компьютерной томографии (КТ). Высокоразрешающая компьютерная томография была выполнена в обе фазы дыхания на аппарате GE LIGHT SPEED VCT SELECT с толщиной среза 1,25 мм. Исследование функции внешнего дыхания проводилось методами спирографии и импульсной осциллографии на приборе «Мастер Скрин ИОС» (Германия). Спирографию проводили согласно имеющимся рекомендациям. Методом импульсной осциллографии изучены параметры, характеризующие общее дыхательное сопротивление — общий дыхательный импеданс, его компоненты, характеризующие неэластическое

фрикционное (резистанс на 5 Гц — R5 и 20 Гц — R20) и эластическое (реактанс на 5 Гц — X5) сопротивления. Тест на обратимость с сальбутамолом (доза 200 мкг) выполняли по стандартной методике. Тест считали положительным по импульсной осциллометрии — при снижении общего дыхательного импеданса на 0,17 кПа, резистанса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было обследовано 44 ребенка. Дети разделены на 2 группы: 1-я группа — 20 детей младшего возраста от 5–9 лет, 2-я группа — 24 ребенка в возрасте от 10–18 лет. Мальчики преобладали в обеих группах (в 1-й группе 55% и 62,5% во 2-й группе). В 1-й группе средний возраст детей составил $6,6 \pm 1,4$ года, вес при рождении — 1478 ± 596 г, гестационный возраст — $29,4 \pm 2,9$ нед. Средний возраст детей 2-й группы составил $12,6 \pm 1,9$ года, вес при рождении — $1748 \pm 575,6$ г, гестационный возраст — $31,1 \pm 2,7$ нед. В периоде новорожденности сурфактант использовался у 8 детей 1-й группы (40%) и 5 детей 2-й группы (21%). Продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в среднем составила в 1-й группе — $13,1 \pm 10,1$ дня и $14,2 \pm 11,3$ дня — во 2-й группе. Средняя продолжительность кислородотерапии составила в 1-й группе $37,5 \pm 17,9$ дня, во 2-й группе — $37,5 \pm 19,9$ дня.

Степень тяжести БЛД в периоде новорожденности оценивалась на основании потребности в кислородотерапии и ее продолжительности. У 17 (85%) детей младшей возрастной группы и 18 (75%) детей старшей возрастной группы отмечалась легкая степень тяжести болезни. Средняя степень была диагностирована у 3 детей 1-й группы (15%)

и у 5 больных 2-й группы (21%). Тяжелая степень тяжести заболевания была диагностирована у 1 ребенка 2-й группы (4%), родившегося на 30-й неделе гестации, находившегося на ИВЛ до 36-й недели постконцептуального возраста (общая продолжительность кислородотерапии — 75 дней).

По мнению многих исследователей, дети, имевшие БЛД в раннем возрасте, часто страдают повторными эпизодами бронхиальной обструкции [13]. Наблюдаемые нами больные также имели повторные обструктивные бронхиты, причем на 1-м году жизни повторные эпизоды в 1,5 раза чаще отмечались у детей 2-й, старшей группы (77 и 50%). Частые обострения (5 и более раз в год) отмечались у 15% детей из 1-й группы и у 25% — 2-й группы. Тяжелые обострения в первые годы жизни, требующие госпитализации, нередко в отделение интенсивной терапии, в 3 раза чаще наблюдались у детей старшей возрастной группы (35 и 12%, $p < 0,05$). Самая высокая частота респираторной патологии с поражением нижних дыхательных путей в обеих группах отмечалась в дошкольном возрасте, что связано с началом посещения детских учреждений, с сохранением более высокой частоты эпизодов у детей, относящихся ко 2-й группе. Частота эпизодов бронхиальной обструкции в младшем школьном возрасте снижалась в обеих группах. Дети, относящиеся к младшей возрастной группе, переносили редкие эпизоды поражения нижних дыхательных путей, а 12,5% детей старшей возрастной группы продолжали иметь 5 и более обострений в год. После 15 лет респираторные проблемы сохраняются у 25% детей (рис. 1). Диагноз бронхиальной астмы был установлен у 2 детей из 1-й и 2-й групп на основании

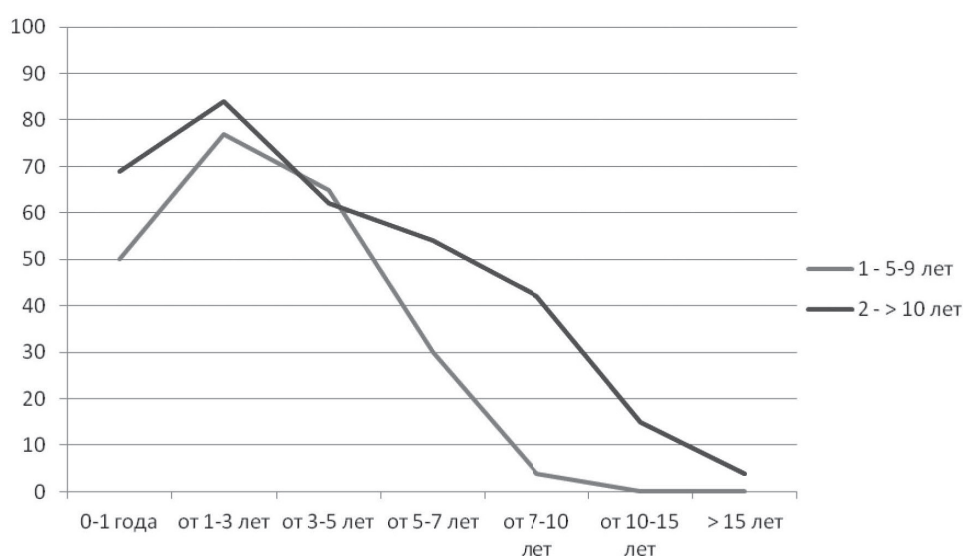


Рис. 1. Частота бронхиальной обструкции в различные возрастные периоды у детей с БЛД в анамнезе

клинического течения, наследственной предрасположенности, эффективности противоастматической терапии. За весь период наблюдения 1 ребенок (4%) 1-й группы и 3 детей (12%) 2-й группы никогда не имели острых респираторных заболеваний с поражением нижних дыхательных путей.

При объективном осмотре на момент проведения исследования большинство детей не имели жалоб на состояние респираторной системы. Только 4 пациента (10%) — по 2 пациента из каждой возрастной группы, имеющие стойкие нарушения бронхиальной проходимости по данным функции внешнего дыхания (ФВД), — предъявляли жалобы на снижение толерантности к физическим нагрузкам. При осмотре ни в одном случае не было выявлено постоянных аускультативных симптомов в легких. Диагноз бронхиальной астмы согласно критериям GINA [11] был установлен у 2 детей (5%) с отягощенной наследственностью по атопии (по 1 ребенку в каждой группе). Оба пациента получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Большинство детей не отставали в физическом развитии. Дети в обеих группах в 62–70% случаев имели средние весо-ростовые показатели (3–5-й коридоры центильных таблиц), причем в младшем возрасте отмечалась тенденция к снижению темпов физического развития, что, по-видимому, обусловлено течением бронхолегочного процесса, а также наличием сопутствующей патологии. В старшей возрастной группе дефицит массы был отмечен только у 2 детей в каждой возрастной группе, остальные дети имели нормальное физическое развитие и даже тенденцию к опережению весо-ростовых показателей.

Для уточнения структурных изменений в бронхолегочной системе детям, перенесшим БЛД, была проведена высокоразрешающая компьютерная томография легких (ВРКТЛ). Нормальная ком-

пьютерно-томографическая картина легких наблюдалась у 5 детей (21%) из старшей возрастной группы, причем два ребенка из них никогда не болели инфекциями нижних дыхательных путей, а три ребенка переносили редкие обструктивные бронхиты в возрасте до 2 лет. Наиболее частыми структурными изменениями легких были неравномерная пневматизация и фиброзные изменения в виде деформаций легочного рисунка и грубой тяжистости, которые выявлялись у большинства детей в обеих группах. Негомогенность пневматизации локализовалась преимущественно в нижних долях с двух сторон. Гиповентиляции, сегментарные ателектазы и дистелектазы с преобладанием изменений в нижних долях обоих легких достоверно чаще встречались у детей младшей возрастной группы. Буллезные изменения выявлялись редко (табл. 1).

Исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии (СП), импульсной осциллометрии (ИО) и бодиплетизмографии (БПГ) было проведено 15 детям из 1-й группы и 19 детям из 2-й группы. С помощью ИО, не требующей выполнения форсированных маневров, оценить ФВД удалось у всех детей. Спирометрию выполнили 12 детей 1-й группы (80%) и 18 детей 2-й группы (95%), БПГ — 8 детей из 1-й группы (53%) и 18 детей из 2-й группы (95%). Таким образом, у детей 5–9 лет, перенесших тяжелую перинатальную патологию, метод ИМО имеет преимущество для оценки ФВД по сравнению со спирометрией. При этом исследовании у детей как 1-й, так и 2-й группы был снижен параметр эластического сопротивления X5. В группе детей 5–9 лет отмечалось его снижение до умеренных цифр, в то время как у детей старшей возрастной группы отмечена тенденция к нормализации. Проба с сальбутамолом была положительной у абсолютного большинства обследованных детей младшей

Таблица 1

Структурные изменения легочной ткани у детей после БЛД (данные компьютерной томографии)

Признак	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 24)	p
Нормальная картина	0	5 (21 %)	<0,05
Неравномерность пневматизации	79 % (15 детей)	75 % (18 детей)	>0,05
Фиброзные изменения (деформация ЛР, фиброзные тяжи)	47 % (9 детей)	79 % (19 детей)	<0,05
Гиповентиляции, сегментарные ателектазы, дистелектазы	15 (79 %)	8 (33 %)	<0,01
Буллезные изменения	10,5 % (2 детей)	4 % (1 ребенок)	>0,05

Таблица 2

Параметры импульсной осциллометрии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 19)
Z5 (%)	126,2 ± 28,2	108 ± 36
R5 (%)	120,3 ± 28,8	105 ± 35
R20 (%)	98 ± 27	96 ± 22,5
Положительная проба с сальбутамолом (n)	14 (93 %)*	6 (32 %)*
X5 (%)	171 ± 44	133 ± 59

* — $p < 0,1$

Таблица 3

Результаты спирометрии и бодиплетизмографии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Показатели	1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 18)
Спирометрия		
ЖЕЛ, %	96 ± 13	97 ± 10,5
ФЖЕЛ, %	101 ± 12,9	97 ± 10,3
ОФВ1, %	92 ± 16,5	85 ± 15,7
Бодиплетизмография		
Показатели	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 18)
БС (%)	182,2 ± 57,6	178 ± 66
ОЕЛ (%)	104,4 ± 13,6	104 ± 10,6
ООЛ (%)	147,2 ± 26,4	139 ± 46
ОЕЛ/ООЛ (%)	140,6 ± 16,7	130 ± 38
ДСЛ	71,4 ± 10,5	78 ± 17

группы и только у трети пациентов старшей группы (табл. 2). При спирометрии средние значения основных показателей в младшей и старшей возрастных группах были в пределах нормальных значений (табл. 3). Исследование функции внешнего дыхания методом бодиплетизмографии выявило повышение средних значений бронхиального сопротивления (БС) у детей как 1-й, так и 2-й группы, показатели общей емкости легких (ОЕЛ) были в пределах нормы в обеих группах. При анализе структуры ОЕЛ обнаружено повышение средних значений остаточной емкости легких (ООЛ) и соотношения ООЛ/ОЕЛ у детей младшей возрастной группы с тенденцией к снижению этих показателей в группе старших пациентов. Диффузионная способность легких была легко снижена у детей младшего возраста с тенденцией к повышению до значений условной нормы в старшей группе (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Считается, что диагноз БЛД правомочен до 3 лет, после наступления этого возраста необходимо оценить клинические симптомы, выявить имеющиеся нарушения респираторной функции и установить клинический диагноз, соответствующий выявленным нарушениям. Верификация диагноза легочного повреждения у детей с БЛД в анамнезе имеет существенные трудности. В исследованиях, выпол-

ненных за рубежом, у подростков и взрослых, имевших БЛД, демонстрируются персистирование клинических симптомов, снижение показателей ФВД, структурные изменения легочной ткани при КТ легких, при этом не формулируется нозологическая форма болезни [8, 18, 21]. Отечественными исследователями широко используется термин «клиническое выздоровление», введенный А.В. Богдановой в начале 90-х годов, при изучении последствий БЛД в раннем возрасте¹. «Клиническое выздоровление» предполагает отсутствие клинических симптомов болезни при сохранении структурных изменений в легких. По данным российских исследователей, изучавших последствия БЛД преимущественно у детей дошкольного возраста, «клиническое выздоровление» отмечается у 37–39% детей после БЛД, хотя рентгенологические изменения сохраняются практически у всех детей [3, 6]. В нашем исследовании отмечалось снижение частоты эпизодов обструкции с возрастом, при этом к 15 годам 25% пациентов продолжали иметь повторные обструкции. Установлено, что абсолютное большинство детей после 5 лет не предъявляли респираторных жалоб и не имели стойких аускульт-

¹ Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных. Методические указания № 2001/58. СПб., 2004.

тативных симптомов при объективном исследовании. При этом компьютерно-томографическое исследование позволило обнаружить структурные изменения в легочной ткани у всех детей младшей возрастной группы и у 79% пациентов старшей возрастной группы. Основным рентгенологическим симптомом была неомогенность вентиляции легочной ткани. Этот симптом является признаком повышения воздушности легочной ткани при нарушении проходимости мелких дыхательных путей и считается рентгенологическим критерием диагностики облитерирующего бронхолита в детском возрасте. Другими диагностическими критериями облитерирующего бронхолита являются одышка, малопродуктивный кашель и стойкие физикальные изменения в легких. Мы не наблюдали эти симптомы у обследованных детей [4]. Результаты исследования ФВД показывают повышение бронхиального сопротивления и ОЕЛ по данным бодиплетизмографии и снижение эластического сопротивления при ОСМ, что также свидетельствует об obstructивных нарушениях и гиперинфляции в легких с тенденцией к уменьшению выраженности этих изменений с возрастом. Подобные результаты были получены в зарубежных исследованиях, проведенных у детей школьного возраста и подростков, переносивших БЛД. Частота гиперреактивности дыхательных путей у таких пациентов описана в широких пределах — 23–72%, что связывают с воспалительными изменениями в бронхиальном дереве, последствиями ремоделирования дыхательных путей после повреждения и нарушением развития легких [17, 18, 22]. В нашем исследовании положительная реакция на бронходилататоры выявлялась у 93% пациентов младшей возрастной группы и только у 32% старших детей, что может свидетельствовать об уменьшении воспалительных изменений в бронхах и «догоняющем» росте легкого. В отдельных исследованиях демонстрируется снижение диффузионной способности легких, что, по мнению исследователей, отражает уменьшение поверхности газообмена за счет снижения альвеолизации, фиброзных изменений и перфузионно-вентиляционных несоответствий [10, 16, 23]. В нашем исследовании также обнаружено снижение этого показателя в младшей группе с тенденцией к увеличению этого показателя у подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей и подростков с БЛД в анамнезе обнаружены длительно сохраняющиеся структурные изменения в легких по данным КТЛ и нарушения ФВД при отсутствии значимых клинических симптомов респираторной патологии. Выявленные нарушения

имеют тенденцию к облегчению с возрастом, связанную, вероятно, с ростом легких и уменьшением воспалительных изменений в бронхиальном дереве. Значение этих изменений в формировании хронической бронхолегочной патологии в старшем возрасте окончательно не установлено, изучение последствий патологии легких периода новорожденности у детей, подростков и взрослых должно быть продолжено.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Баранова-Намазова Л.С., Давыдова И.С. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: руководство для практических врачей. – М.: Педиатр, 2013. [Baranov AA, Baranova-Namazova LS, Davydova IS. Modern approaches to prevention, diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia: rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey. Moscow: Pediatr; 2013. (In Russ).]
2. Бойцова Е.В., Запелалова Е.Ю., Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: клинико-функциональные последствия у детей, подростков и молодых взрослых // Земский врач. – 2013. – № 4. – С. 9–12. [Boytsova EV, Zapevalova EY, Ovsyannikov DY. Bronchopulmonary dysplasia: clinical and functional consequences in children, adolescents and young adults. *Zemskiy vrach*. 2013;(4):9-12 (In Russ).]
3. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. [Davydova IV. The development, course and outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children [dissertation]. Moscow; 2010 (In Russ).]
4. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М.: Российское респираторное общество, 2009. [The classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2009 (In Russ).]
5. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: руководство для практикующих врачей. – М.: МДВ, 2010. [Ovsyannikov DY. The health care system suffering from bronchopulmonary dysplasia: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey. Moscow: MDV; 2010 (In Russ).]
6. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. [Ovsyannikov DY. Bronchopulmonary dysplasia in children of the first three years of life [dissertation]. Moscow; 2010 (In Russ).]
7. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respiratory care*. 2009;54(9):1252-62.

8. Doyle LW, Faber B, Callanan C, et al. Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108-14. doi: 10.1542/peds.2005-2522.
9. Eber E, Zach MS. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax*. 2001;56:317-23.
10. Fawke J, Lum S, Kirkby J, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):237-45. doi: 10.1164/rccm.200912-1806oc.
11. Global Initiative for Asthma – www.ginasthma.org (2014).
12. Grenough A, Kotecha S, Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur Respir Mon*. 2006;37:217-33. doi: 10.1183/1025448x.00037014.
13. Hilgendorff A, O'Reilly MA. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences. *Frontiers in Medicine*. 2015;2:1-10. doi: 10.3389/fmed.2015.00002.
14. Howling SJ, Northway WH, et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: High-resolution CT findings. *AJR*. 2000;174(5):1323-26. doi: 10.2214/ajr.174.5.1741323.
15. Jobe AN. The New Bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):167-72.
16. Koumbourlis AC, Motoyama EK, Mutich RL, et al. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(1):28-34. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199601)21:1<28::aid-ppul5>3.0.co;2-m.
17. Landry JS, Chan T, Lands L, Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Can Respir J*. 2011;18(5):265-70. doi: 10.1155/2011/547948. doi: 10.1136/adc.74.3.188.
18. McLeod A, Ross P, Mitchell S. Respiratory health in a total very low birthweight. *Arch Dis Child*. 1996;74(3):188-94. doi: 10.1136/adc.74.3.188.
19. Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1990;323(26):1793-99. doi: 10.1056/nejm199012273232603.
20. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med*. 1967;276(7): 357-68. doi: 10.1056/nejm196702162760701.
21. Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayeghi N, et al. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *AJR*. 1994;163(1): 169-72. doi: 10.2214/ajr.163.1.8010206.
22. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in schoolchildren born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4):1178-84. doi: 10.1164/ajrccm.156.4.9610028.
23. Vrijlandt EJLE, Gerritsen J, Boezen HM, et al. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):890-6. doi: 10.1164/rccm.200507-1140oc.
24. Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008;32(2):321-8. doi: 10.1183/09031936.00127107.
25. Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bhandari S, Landry JS. Bronchopulmonary dysplasia – trends over three decades. *Pediatr Child Health*. 2013;18(2):86-90.
26. Ключина Ю.Б., Желенина Л.А., Иванов Д.О. Пульмонологический катамнез детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в периоде новорожденности // Педиатр. – 2014. – № 3. – С. 16–21. [Klyukhina JB, Zhelenina LA, Ivanov DO. Pulmonary catamnesis in children on artificial lung ventilation in the neonatal period. *Pediatr*. 2014;(3):16-21. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Елена Юрьевна Запезалова — младший научный сотрудник. Лаборатория детской пульмонологии НИИ пульмонологии научно-клинического исследовательского центра. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: elena.zapevalova-13@yandex.ru.

Юлия Борисовна Ключина — канд. мед. наук, ассистент. Кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: julich74@mail.ru.

Elena Yu. Zapevalova — Junior researcher, Laboratory of Children's Pulmonology of Scientific Research Institute Pulmonologists of the Scientific and Clinical Research Center. State Budget Educational Institution "The First St.Petersburg State Medical University". E-mail: elena.zapevalova-13@yandex.ru.

Julia B. Klyukhina — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: julich74@mail.ru.

Евгения Викторовна Бойцова — д-р мед. наук, профессор. Заведующая лаборатории детской пульмонологии НИИ пульмонологии научно-клинического исследовательского центра. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: evboitsova@mail.ru.

Марина Александровна Кирбятьева — доцент. Заведующая отделением лучевой диагностики. ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница». E-mail: julich74@mail.ru.

Evgeniya V. Boitsova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Children's Pulmonology of Scientific Research Institute Pulmonologists of the Scientific and Clinical Research Center. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: evboitsova@mail.ru.

Marina A. Kirbyatieva — Associate Professor, Head, Department of Radiologydyagnostic. Leningrad Regional Children Clinical Hospital. E-mail: julich74@mail.ru.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЙ ФОТОФЕРЕЗ И АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СТЕРОИД-РЕФРАКТЕРНОЙ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

© А.В. Козлов, Ю.Г. Федюкова, Т.А. Быкова, И.С. Моисеев, М.А. Эстрина, И.И. Кулагина, С.Н. Бондаренко, Е.В. Морозова, А.А. Осипова, А.С. Боровкова, С.В. Разумова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

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

Контактная информация: E-mail: kozlovandrew@list.ru – Андрей Вадимович Козлов

Статья принята к печати 12.01.2016

Резюме. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) широко применяется для лечения детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) является одним из наиболее серьезных осложнений, снижающих выживаемость пациентов после трансплантации. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова было проведено исследование по сравнению эффективности лечения стероид-рефрактерной (СР) ОРТПХ у детей после алло-ТГСК [экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) vs антицитокиновая терапия]. Всего включено 64 пациента, которые были разделены на 2 группы: первая – с использованием ЭКФ («группа ЭКФ») ($n=31$; 50,5 %) и вторая – без использования ЭКФ («группа без ЭКФ») ($n=33$; 49,5 %), включавшая антицитокиновую терапию (этанерцепт ($n=12$), инфликсимаб ($n=9$), даклизумаб ($n=8$)) и алемтузумаб ($n=4$). Показано, что 10-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов детского возраста со СР ОРТПХ составляет 39 %. По итогам исследования не продемонстрированы преимущества ЭКФ перед антицитокиновой терапией (5-летняя ОВ 40 % vs 35 %, $p=0,34$). При сравнении эффективности ЭКФ и антицитокиновой терапии не получено различий в частоте общего ответа на проводимую терапию (68 % vs 70 %, $p=0,77$). Показано, что кумулятивная частота развития рецидива основного заболевания достоверно не отличалась в «группе ЭКФ» и «группе без ЭКФ» (18 и 7 %, $p=0,2$). Таким образом, ЭКФ и антицитокиновая терапия в равной степени эффективны для лечения детей со СР ОРТПХ. Кумулятивная частота рецидива у детей со СР ОРТПХ не зависит от способа терапии.

Ключевые слова: острая реакция «трансплантат против хозяина»; экстракорпоральный фотоферез; антицитокиновая терапия.

EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS AND ANTICYTOKINE THERAPY IN THE TREATMENT OF STEROID-REFRACTORY ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN

© A.V. Kozlov, Ju.G. Fedukova, T.A. Bykova, I.S. Moiseev, M.A. Estrina, I.I. Kulagina, S.N. Bondarenko, E.V. Morozova, A.A. Osipova, A.S. Borovkova, S.V. Razumova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

First St. Petersburg State Medical University

Contact Information: E-mail: kozlovandrew@list.ru – Andrey V. Kozlov

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 58–64

Accepted: 12.01.2016

Abstract. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT) is used widely in the management of children with hematological, oncological and inherited diseases. Study to compare efficiency of steroid-refractory acute graft versus host disease treatment (extracorporeal photopheresis (ECP) vs anticytokine therapy) was conducted in Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of Saint Petersburg.

Sixty four children were included in the analysis. Patients were divided into two groups: first "group with ECP" ($n=31$; 50,5 %) ("ECP group") and second — "group without ECP" ($n=33$; 49,5 %). Treatment in the second group consisted of anticytokine therapy (etanercept ($n=12$), infliximab ($n=9$), daclizumab ($n=8$)) and alemtuzumab ($n=4$). Ten-year overall survival (OS) of children with steroid-refractory acute graft versus host disease was 39 % without difference in OS between ECP and anticytokine therapy (5-year OS 40 % vs 35 %, $p=0,34$). Response rate to the therapy was also the same in both groups (68 % after ECP and 70 % after anticytokine therapy, $p=0,77$). Difference in cumulative incidence of relapse in "ECP group" and "group without ECP" was not statistically significant (18 % and 7 %, respectively, $p=0,2$). In conclusion, ECP and anticytokine therapy are equally effective in the treatment of children with steroid-refractory acute graft versus host disease and are associated with the same cumulative incidence of relapse.

Keywords: acute graft-versus-host disease; extracorporeal photopheresis; anticytokine therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) широко применяется для лечения детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями. В настоящее время в мире накоплен большой опыт в этой области, в 2012 году была выполнена миллионная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [7]. Однако, несмотря на значительный прогресс, трансплантационная летальность все еще остается относительно высокой и составляет 20–40 % в зависимости от диагноза и вида алло-ТГСК, что в значительной мере обусловлено развитием одного из самых серьезных осложнений — острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ), в патогенезе которой основная роль отводится иммунологическому конфликту между организмом реципиента и клетками донора, имеющими разную степень совместимости по генам HLA-системы и другим антигенным детерминантам [5].

Частота возникновения ОРТПХ варьирует от 10 до 80 % в зависимости от различных факторов, главными из которых являются совместимость донора и реципиента по молекулам главного комплекса гистосовместимости, источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг, периферические стволовые клетки крови, пуповинная кровь), возраст реципиента и донора, а также способ профилактики реакции «трансплантат против хозяина». Общеизвестно, что первой линией терапии ОРТПХ является метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг, однако ответ на эту терапию удается получить только у половины пациентов [10]. В последнее время появилось много публикаций, поддерживающих применение экстракорпорального фотофереза (ЭКФ) для лечения стероид-рефрактерной (СР) ОРТПХ [2, 12]. Считается, что основной механизм действия ЭКФ реализуется через апоптоз мононуклеарных клеток [4]. Антицитокиновая терапия также претендует на важное место в лечении СР ОРТПХ [6].

Целью нашей работы было сравнить прогноз и эффективность лечения СР ОРТПХ в зависимости от вида терапии (ЭКФ vs антицитокино-

вая терапия) у пациентов, получавших лечение в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование были включены 64 пациента с диагнозом СР ОРТПХ, которая развилась после алло-ТГСК. Стероид-рефрактерная ОРТПХ диагностировалась на основании общепринятых критериев при отсутствии ответа на терапию метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут в течение 7 дней или при прогрессии ОРТПХ на фоне лечения, а также после развития рецидива ОРТПХ во время постепенного снижения дозы глюкокортикостероидов [10]. Возраст пациентов варьировал от 1 до 18 лет (медиана 8,5 года). Для сравнения двух принципиально разных методов терапии СР ОРТПХ все пациенты были разделены на 2 группы: группа, в которой использовался ЭКФ ($n=31$; 49,5 %) («группа ЭКФ»), и группа, в которой ЭКФ не применялся ($n=33$; 50,5 %) («группа без ЭКФ»), включавшая антицитокиновую терапию (этанерцепт, инфликсимаб и даклизумаб, $n=29$) и алеmtузумаб ($n=4$). Характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Среди пациентов основным был диагноз острого лейкоза, который наблюдался у 44 пациентов (69 %), затем отмечались миелодиспластический синдром — у 4 пациентов, неходжкинская лимфома — 2 пациента, нейробластома — 2, анемия Фанкони — 2, тяжелый комбинированный иммунодефицит — 2, апластическая анемия — 2, адренолейкодистрофия — 1, синдром Вискотта–Олдрича — 1, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз — 1 пациент, хроническое миелопролиферативное заболевание — 1, синдром Костмана — 1, хронический миелолейкоз — 1. Из 44 пациентов с острым лейкозом 29 пациентов (66 %) находились в состоянии ремиссии на момент проведения алло-ТГСК, остальные 15 человек (34 %) были вне ремиссии. Неродственные доноры использовались у 43 пациентов (67 %), родственные доно-

Таблица 1

Характеристика пациентов

Характеристики пациентов	Все пациенты	«Группа ЭКФ»	«Группа без ЭКФ»	P
Количество пациентов, n	64	31	33	N/A
Медиана возраста (годы)	8,5 (1–18)	12 (1–18)	6 (1–18)	0,42
Основной диагноз (острый лейкоз), n (%)	44 (69 %)	24 (77 %)	20 (61 %)	0,67
Статус по основному заболеванию (ремиссия), n (%)	29 (66 %)	15 (48 %)	14 (42 %)	0,78
Тип донора (неродственный), n (%)	43 (67 %)	21 (68 %)	22 (67 %)	0,89
Источник трансплантата (костный мозг)	40 (63 %)	20 (65 %)	20 (60 %)	0,62
Режим кондиционирования (миелоаблативный), n (%)	29 (45 %)	21 (68 %)	8 (24 %)	0,003
Изолированное/комбинированное поражение органов при оРТПХ	32/32	21/10	11/22	0,006
III/IV стадия оРТПХ, n (%)	38 (59 %)	15 (48 %)	23 (70 %)	0,03
Профилактика: циклоsporин А/такролимус	30/34	14/17	16/17	0,45
Ответ на терапию второй линии	43 (67 %)	20 (68 %)	23 (70 %)	0,77

ры — у 21 пациента (33%), костный мозг в качестве источника трансплантата применялся у 40 детей (63%), периферические стволовые клетки крови — у 24 (37%), миелоаблативный режим кондиционирования был назначен при 29 алло-ТГСК (45%), немиелоаблативный или режим кондиционирования со сниженной токсичностью — при 35 (55%).

В работе использовалась классификация оРТПХ по D. Przepiorka. Острая РТПХ тяжелой степени (III–IV) наблюдалась в 38 случаях (59%), оРТПХ II степени — в 26 (41%). Профилактика оРТПХ на основе циклоsporина А использовалась у 30 пациентов (47%), такролимуса — у 34 (53%).

При анализе «группы ЭКФ» и группы «без ЭКФ» показано, что обе группы гомогенны с точки зрения возраста, основного диагноза, статуса по основному заболеванию на момент алло-ТГСК, типа донора, источника трансплантата, профилактики оРТПХ, но гетерогенны по режиму кондиционирования, стадии оРТПХ и встречаемости изолированной формы оРТПХ.

Лечение оРТПХ проводилось только при наличии признаков оРТПХ ≥ II стадии. Вначале использовался метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут. При развитии стероид-рефрактерности выбор дальнейшей терапии осуществлялся индивидуально после медицинского консилиума. У 31 пациента в качестве последующей терапии применялся ЭКФ, у 33 пациентов использовались иные способы лечения. Антицитокиновая терапия состояла из даклизумаба (моноклонального антитела к интерлейкину-2) у 8 пациентов, инфликсимаба (моноклонального антитела к фактору некроза опухоли — α) — у 9 пациентов и этанерцепта

(белка, подавляющего активность фактора некроза опухоли — α) — у 12. Этанерцепт применялся подкожно в дозе 0,4 мг/кг два раза в неделю в течение 3 недель, инфликсимаб — 10 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю в течение 3 недель, даклизумаб — 1 мг/кг 2 раза в неделю в течение 3 недель.

Экстракорпоральный фотоферез проводили с частотой 1 или 2 процедуры в неделю в течение 4 недель. ЭКФ представляет собой процедуру ультрафиолетового облучения мононуклеарных клеток крови, аферез которых проводился на аппарате COBE Spectra. За время процедуры обрабатывалось 3–4 объема циркулирующей крови. В течение сеанса набиралось 100–150 мл концентрата лейкоцитов. После этого полученный продукт разбавлялся физиологическим раствором до 300 мл и в него вводилось 3 мл фотоактивного вещества (8-метоксипсоралена), затем осуществлялось ультрафиолетовое облучение (длина волны 320–400 нм) в проницаемом для ультрафиолета мешке в облучателе Macogenic с энергией 2 Дж/см².

Для оценки ответа на проводимую терапию использовались понятия полного ответа (полный регресс всех проявлений оРТПХ), частичного ответа (регресс проявлений оРТПХ на 50% и более) и отсутствие ответа (все, что не соответствует полному или частичному ответу). Тем не менее главным критерием эффективности проводимой терапии в силу наибольшей объективности была общая выживаемость (ОВ). В случае наличия злокачественного заболевания также проводилась оценка кумулятивной частоты рецидива в зависимости от проводимой терапии.

Общая выживаемость рассчитывалась с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, Inc.) на основе метода Каплан–Мейер. Логранговый критерий применялся для оценки различий в выживаемости. Вычисление кумулятивной частоты рецидива выполнялось на программном обеспечении EZR (Easy R), сравнение между группами проводилось на основании Gray Test.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Долгосрочная 10-летняя ОВ детей со СР оРТПХ составила 39%. В «группе ЭКФ» 5-летняя ОВ была 40%, а в группе «без ЭКФ» — 35% ($p=0,34$) (рис. 1 и 2). Медиана наблюдения за пациентами — 27 месяцев (4–124).

Всего ответ на ЭКФ был зарегистрирован у 21 пациента (68%), при этом полный ответ (ПО) — 10 человек (32%) и частичный ответ (ЧО) — 11 (36%). Не удалось добиться ПО или ЧО у 10 детей (32%). У пациентов с оРТПХ кожи ПО отмечался в 10 случаях (34%), ЧО — в 11 (38%), не было ответа —

в 8 (28%). В случае оРТПХ кишечника ПО и ЧО составили 37,5 и 12,5% соответственно. При оРТПХ печени ПО и ЧО были 16,7 и 16,7% соответственно (табл. 2).

После назначения антицитокиновой терапии общий ответ наблюдался у 20 человек (69%): ПО — 12 пациентов (41%), ЧО — 8 (28%). Острая РТПХ кожи была наиболее чувствительной к лечению: ПО — 11 детей (42%), ЧО — 8 (31%). Среди пациентов с оРТПХ кишечника ПО был зарегистрирован у 10 пациентов (50%), ЧО — 3 (15%). Наиболее резистентной была оРТПХ печени: отсутствие ответа — у 8 детей (62%) (табл. 3). У 4 пациентов, получавших алемтузумаб, ПО отмечался в 2 случаях, ЧО — в 1, не было ответа — у 1.

Таблица 2

Частота ответа на ЭКФ у пациентов со СР оРТПХ

	Полный ответ, n (%)	Частичный ответ, n (%)	Нет ответа, n (%)
Общий ответ ($n=31$)	10 (32%)	11 (36%)	10 (32%)
Ответ оРТПХ кожи ($n=29$)	10 (34%)	11 (38%)	8 (28%)
Ответ оРТПХ кишечника ($n=9$)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	4 (50%)
Ответ оРТПХ печени ($n=6$)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	4 (66,6%)

Таблица 3

Частота ответа на антицитокиновую терапию у пациентов со стероид-рефрактерной оРТПХ

	Полный ответ, n (%)	Частичный ответ, n (%)	Нет ответа, n (%)
Общий ответ ($n=29$)	12 (41%)	8 (28%)	9 (31%)
Ответ оРТПХ кожи ($n=26$)	11 (42%)	8 (31%)	7 (27%)
Ответ оРТПХ кишечника ($n=20$)	10 (50%)	3 (15%)	7 (35%)
Ответ оРТПХ печени ($n=13$)	3 (23%)	2 (15%)	8 (62%)

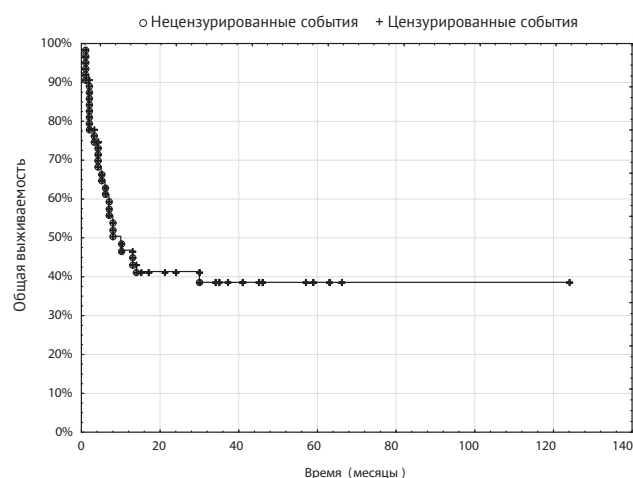


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов со стероид-рефрактерной оРТПХ

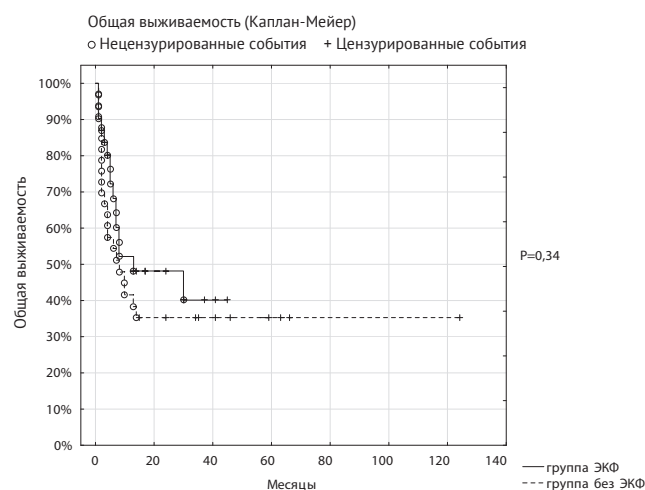


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от терапии

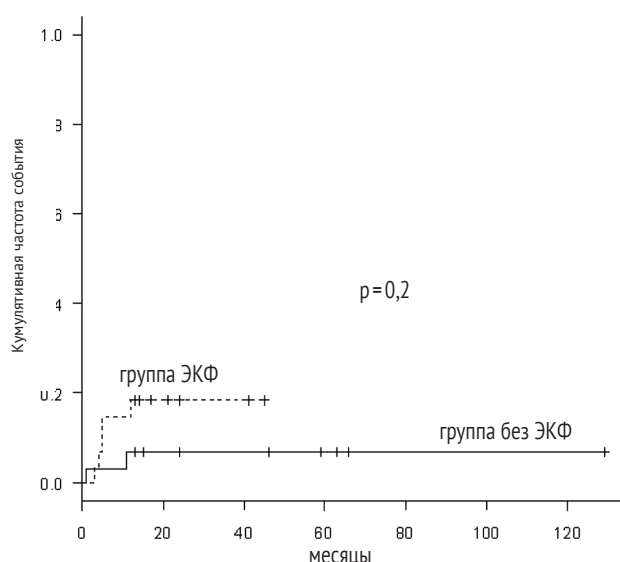


Рис. 3. Кумулятивная частота рецидива в зависимости от терапии

На рисунке 3 приведена кумулятивная частота рецидива основного заболевания при сравнении «группы ЭКФ» — 18 % и «группы без ЭКФ» — 7 % ($p=0,2$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой работы было показано, что долгосрочная 10-летняя ОВ пациентов детского возраста со СР оРТПХ составляет 39 %. В то же время, по данным крупного исследования ($n=126$), выполненного в M.D. Anderson Cancer Center, США, 2-летняя ОВ пациентов взрослого возраста со стероид-рефрактерной оРТПХ после алло-ТГСК составляет 17 % [13]. Эта разница может быть обусловлена в целом лучшей выживаемостью после алло-ТГСК детей по сравнению со взрослыми, страдающими злокачественными заболеваниями системы крови и онкологическими заболеваниями. До настоящего времени в мировой литературе была опубликована только одна работа, напрямую сопоставляющая эффективность применения ЭКФ и антицитокиновой терапии, в которой было показано, что использование фотофереза приводит к более высокой ОВ. Однако в этом исследовании сравниваемые группы были гетерогенны по таким принципиальным характеристикам, как режим кондиционирования (миелоаблативный/немиелоаблативный), стадия оРТПХ и число вовлеченных органов [6]. По итогам представленного анализа у пациентов НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой не удалось продемонстрировать преимущества ЭКФ перед антицитокиновой терапией (5-летняя ОВ 40 % vs 35 %, $p=0,34$), но сравниваемые группы также не были гомогенны

по аналогичным параметрам, что снижает ценность полученных результатов. Так в «группе ЭКФ» достоверно больше пациентов получило миелоаблативный режим, а также значимо больше пациентов со 2-й стадией оРТПХ и с изолированным поражением одного органа по сравнению с «группой без ЭКФ».

В рамках данной работы был получен достаточно хороший ответ на ЭКФ при поражении кожи и кишечника (66 и 50 %), что согласуется с данными зарубежных авторов [1, 9]. В то же время частота ответа на ЭКФ у пациентов с оРТПХ печени была относительно низкой (33,4 %). При применении антицитокиновой терапии общий ответ был получен в 69 % случаев, что соответствует литературным данным [3, 8]. У 3 из 4 пациентов, получавших алемтузумаб, был зарегистрирован ответ на терапию. Использование алемтузумаба сопровождается ответом у большинства пациентов (96 %), но высокая частота побочных эффектов, в первую очередь инфекционных осложнений, препятствует широкому применению данного препарата для лечения оРТПХ [11]. По нашим данным, при сравнении эффективности ЭКФ и антицитокиновой терапии не было получено разницы в частоте общего ответа на проводимую терапию (68 % vs 70 %, $p=0,77$).

До настоящего времени в мире нет исследований, в которых проводилось бы сравнение частоты развития рецидива основного заболевания после алло-ТГСК в зависимости от способа терапии СР оРТПХ (ЭКФ vs антицитокиновая терапия). В приведенной работе удалось показать, что кумулятивная частота развития рецидива основного заболевания достоверно не отличалась в «группе ЭКФ» и «группе без ЭКФ» (18 и 7 %, $p=0,2$). Относительно низкая кумулятивная частота развития рецидива, вероятно, была связана с наличием реакции «трансплантат против опухоли» у пациентов со СР оРТПХ.

ВЫВОД

Таким образом, экстракорпоральный фотоферез и антицитокиновая терапия в равной степени эффективны для лечения детей со стероид-рефрактерной острой реакцией «трансплантат против хозяина». Кумулятивная частота рецидива у детей со стероид-рефрактерной острой реакцией «трансплантат против хозяина» не зависит от способа терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Calore E, Marson P, Pillon P, et al. Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1963-72. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.007.

2. Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(10):1251-58. doi: 10.1038/bmt.2014.106.
3. Hamidieh AA, Hadjibabaie M, Ghehi MT, et al. Long-term follow-up of children treated with daclizumab for steroid-refractory gastrointestinal GvHD in a prospective study. *Pediatric Transplantation.* 2012;16(6):664-9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01753.x.
4. Hannani D. Extracorporeal Photopheresis: Tolerogenic or Immunogenic Cell Death? *Beyond Current Dogma Frontiers in Immunology.* 2015;6:349. doi: 10.3389/fimmu.2015.00349.
5. Jagasia M. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;119(1):296-307. doi: 10.1182/blood-2011-06-364265.
6. Jagasia M, Greinix H, Robin M, et al. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1129-33. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.018.
7. Niedewieser D. 1 millionth blood stem cell transplant marks major medical milestone. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation. 2013. Available at: [http://globenewswire.com/news-release/2013/01/30/519544/10019770/en/1-Millionth-](http://globenewswire.com/news-release/2013/01/30/519544/10019770/en/1-Millionth-Blood-Stem-Cell-Transplant-Marks-Major-Medical-Milestone.html)
8. Park JN, Lee HJ, Kim SR, et al. Etanercept for steroid-refractory acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Korean J of Intern Med.* 2014;29(5): 630-636. doi: 10.3904/kjim.2014.29.5.630.
9. Perotti C, Sniecinski I. A concise review on extracorporeal photochemotherapy: Where we began and where we are now and where are we going! *Transfus Apher Sci.* 2015;52(3):360-8. doi: 10.1016/j.transci.2015.04.011.
10. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(2):168-73. doi: 10.1038/bmt.2013.107.
11. Schub N, Günther A, Schrauder A, et al. Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:143-7.
12. Uygun V, Daloglu H, Karasu G, et al. Safety and Outcomes of Extracorporeal Photopheresis With the Therakos Cellex System for Graft-Versus-Host Disease in Pediatric Patients. *J of Pediatric Hematology/Oncology.* 2015;37(3):209-14. doi: 10.1097/mp.0000000000000282.
13. Westin JR, Sliba RM, De Lima M, et al. Steroid refractory acute GVHD: Predictors and outcomes. *Advances in Hematology.* 2011. doi: 10.1155/2011/601953.

◆ Информация об авторах

Андрей Вадимович Козлов — канд. мед. наук, ординатор. Отделение трансплантации костного мозга № 2 НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: kozlovandrew@list.ru.

Юлия Геннадьевна Федюкова — ординатор. Отделение трансплантации костного мозга № 2 НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: vig1982@inbox.ru.

Татьяна Александровна Быкова — канд. мед. наук, ординатор. Отделение трансплантации костного мозга № 2 НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: dr.bykova@me.com.

Иван Сергеевич Моисеев — канд. мед. наук, доцент, заведующий. Лаборатория трансплантологии и отдел биотехнологии НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: moisiv@mail.ru.

Andrey V. Kozlov — MD, PhD, Resident Doctor. Bone Marrow Department No 2 Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: kozlovandrew@list.ru.

Julia G. Fedukova — Resident Doctor. Bone Marrow Department No 2 Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: vig1982@inbox.ru.

Tatjana A. Bykova — MD, PhD, Resident Doctor. Bone Marrow Department No 2 Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: dr.bykova@me.com.

Ivan S. Moiseev — MD, PhD, Associate Professor, Head. Laboratory of Transplantology and Department of Biotechnology Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: moisiv@mail.ru.

Мария Аркадьевна Эстрина — доцент, заведующая. Отделение клинической трансфузиологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: estrina.ma@mail.ru.

Ирина Ивановна Кулагина — Отделение клинической трансфузиологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: kulagina1965@inbox.ru.

Сергей Николаевич Бондаренко — канд. мед. наук, зам. директора. Руководитель отдела. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com.

Елена Владиславовна Морозова — канд. мед. наук, доцент, заведующий. Отделение трансплантации костного мозга № 2. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: dr_morozova@mail.ru.

Анна Алексеевна Осипова — Отделение трансплантации костного мозга № 1. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: md.annarats@gmail.com.

Анастасия Святославовна Боровкова — Отделение трансплантации костного мозга № 1. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: bonastasya@mail.ru.

Светлана Викторовна Разумова — аспирант. Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантации. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: razymova_sv@mail.ru.

Людмила Степановна Зубаровская — д-р мед. наук, профессор. Руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru.

Борис Владимирович Афанасьев — д-р мед. наук, профессор. Директор НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: bvafan@gmail.com.

Marya A. Estrina — Associate Professor, Head. Department of Clinical Transfusiology. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: estrina.ma@mail.ru.

Irina I. Kulagina — Department of Clinical Transfusiology. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: kulagina1965@inbox.ru.

Sergey N. Bondarenko — MD, PhD, Deputy Director. The head of department. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com.

Elena V. Morozova — MD, PhD, Associate Professor, Head. Department of Bone Marrow Transplantation N 2. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: dr_morozova@mail.ru.

Anna A. Osipova — Department of Bone Marrow Transplantation No 1. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: md.annarats@gmail.com.

Anastasya S. Borovkova — Department of Bone Marrow Transplantation N 1. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: bonastasya@mail.ru.

Svetlana V. Razumova — Postgraduate Student. Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: razymova_sv@mail.ru.

Ludmila S. Zubarovskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. The chief of Children Oncology, Hematology and Transplantation Department. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru.

Boris V. Afanasyev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Head of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. State Budget Educational Institution "The First St. Petersburg State Medical University". E-mail: bvafan@gmail.com.

УДК: 616.832.21-002.1-053.2
DOI: 10.17816/PED7165-72

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДОСТУПНОСТИ И КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

© Т.Т. Батышева¹, В.И. Гузева², О.В. Гузева², В.В. Гузева²

¹ Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы;

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

Контактная информация: E-mail: info@npcdp.mosgorzdrav.ru – Татьяна Тимофеевна Батышева

Статья принята к печати 05.02.2016

Резюме. На сегодняшний момент детский церебральный паралич (ДЦП) занимает ведущее место в структуре хронических болезней детского возраста. Наиболее раннее начало реабилитационных мероприятий у детей с церебральным параличом, непрерывность и поэтапность их проведения, системность и комплексность, индивидуальный подход предоставляют детям с ДЦП возможность достичь оптимального физического, интеллектуального, психического и/или социального уровня деятельности и поддерживать его, тем самым предоставляя им средства, призванные изменить их жизнь и расширить рамки их независимости. По последним научным данным, сегодня в России более 40 % новорожденных имеют различные нарушения здоровья. Болезни новорожденных, угрожающие по формированию церебрального паралича, почти в половине случаев частично или полностью излечимы, однако для этого необходимо вовремя их диагностировать и начать правильное восстановительное лечение. Именно в раннем детском возрасте возможно успешно корректировать имеющиеся неврологические и ортопедические нарушения, сведя к минимуму последствия поражения центральной нервной системы. Введение в комплекс реабилитации больных ДЦП методов высоких технологий восстановительного лечения даст возможность обеспечить патогенетическое лечение и значительно увеличить скорость восстановления нарушенных функций, что позволит значительно снизить степень инвалидизации таких больных. Существующие условия оказания медицинской помощи и реабилитации не могут в полном объеме обеспечить непрерывный процесс комплексной реабилитации детей с ДЦП. Необходимо дальнейшее повышение качества лечебно-реабилитационных мероприятий и их доступности детям с ДЦП.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; качество медицинской помощи у детей с ДЦП; реабилитационные мероприятия у детей с ДЦП.

IMPROVING THE AVAILABILITY AND QUALITY OF MEDICAL CARE AND REHABILITATION IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

© T.T. Batysheva¹, V.I. Guzeva², O.V. Guzeva², V.V. Guzeva²

¹ Scientific Practical Center of Pediatric Psychoneurology Moscow Health Department;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: info@npcdp.mosgorzdrav.ru – Tatiana T. Batysheva

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 65–72

Accepted: 05.02.2016

Abstract. Nowadays, cerebral palsy is a leader in the structure of chronic diseases of childhood. The earliest start of the rehabilitation of children with cerebral palsy, continuity and phasing their implementation, systematic and comprehensive, individual approach provide children with cerebral palsy to attain optimal physical, intellectual, psychological and/or social functional levels and to support it, thereby giving them tools designed to change their lives and expand their independence. According to the latest scientific data in Russia today more than 40 % of newborns have various health disorders. Disease of the newborn, threatening the formation of cerebral palsy in almost half of cases partially or completely curable, but it requires time to diagnose them and begin proper rehabilitation treatment. It was in early childhood may successfully correct the existing neurological and orthopedic disorders, minimizing the effects of damage to the central nervous system. Introduction to the complex rehabilitation of patients with cerebral palsy high-tech

methods of rehabilitation treatment will provide for pathogenetic treatment and significantly increase the speed of recovery of disturbed functions that will significantly reduce the degree of disability of such patients. Existing conditions of medical care and rehabilitation can not fully ensure a continuous process of complex rehabilitation of children with cerebral palsy. It is necessary to further improve the quality of treatment and rehabilitation, and their accessibility to children with cerebral palsy.

Keywords: cerebral palsy; the quality of care in children with cerebral palsy; rehabilitation activities in children with cerebral palsy.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно официальным данным переписи населения (сайт Федеральной службы государственной статистики), показатели рождаемости демонстрируют позитивную динамику. Рождаемость в России растет с 2000 года, особенно значительным ее увеличение было в 2007–2009 гг. и охватывало преимущественно средние и старшие возрастные группы матерей, которые вносят основной вклад в рождение вторых и последующих детей. В 2009 году в России родилось 1,762 млн детей, что на 47,7 тысячи человек (на 3 %) больше, чем в 2008 году.

Рост рождаемости неизбежно приводит к росту патологии среди новорожденных [5], в том числе за счет недоношенных детей. По данным Федеральной службы государственной статистики, процент детей, родившихся недоношенными, за последние 5 лет в Российской Федерации вырос с 6 до 9 % от общего количества родившихся (при этом в группе недоношенных детей частота ДЦП составляет 1 %, у новорожденных с массой тела менее 1500 г распространенность ДЦП увеличивается до 5–15 %, а при массе тела менее 1000 г — может достигать 25–50 %). По прогнозам, эти показатели будут увеличиваться в связи с переходом Российской Федерации на критерии ВОЗ в отношении регистрации и выхаживания детей с массой тела от 500 г.

Среди заболеваний нервной системы главной причиной детской инвалидности является детский церебральный паралич, распространенность которого составляет в среднем 2,5–3 случая на 1000 детей [1–3]. В 2010 году в Российской Федерации насчитывалось 71 429 детей с этим заболеванием. Самыми проблемными регионами по распространенности ДЦП на 100 000 детского населения являются Республика Марий Эл (528,6 чел.), Республика Калмыкия (507,2 чел.), Кемеровская область (506,9 чел.) при среднем показателе по России 333,8.

Целью исследования является оценка эффективности реализации программы трехуровневой системы реабилитации, направленной на улучшение качества жизни детей, страдающих детским церебральным параличом.

Задачи трехуровневой системы реабилитации детей с детским церебральным параличом:

- раннее выявление детей, входящих в группу риска по детскому церебральному параличу (далее — ДЦП), с последующим включением их в процесс реабилитации;
- обеспечение доступности поэтапной комплексной реабилитации детей с ДЦП;
- укрепление материально-технической базы медицинских учреждений для проведения поэтапной комплексной реабилитации детей с ДЦП.

С целью решения этих задач предлагается создание трехуровневой системы, ключевым звеном которой будут являться Региональные реабилитационные центры в Федеральных округах Российской Федерации. В их функции войдет координация деятельности учреждений второго и третьего уровня, консультация и комплексная диагностика в наиболее сложных клинических случаях, разработка программ реабилитации для пациентов.

Вторым уровнем описываемой системы будут реабилитационные отделения при областных (республиканских) больницах. В их задачу должны входить реализация составленных в учреждениях первого уровня программ реабилитации, лечение в клинически неосложненных случаях, ведение региональных реестров детей с этой патологией, сбор первичных статистических данных.

Третий уровень составят городские (районные) амбулаторные реабилитационные центры, в которых дети будут наблюдаться в период между стационарными курсами реабилитации.

В формируемую систему обязательно войдут санатории, куда пациентов будут направлять учреждения как стационарного, так и амбулаторного типа.

Перечень программных мероприятий, а также целевые индикаторы и показатели программы представлены в таблицах 1 и 2.

По данным статистического сборника «Здравоохранение в России — 2011», среди заболеваний, обусловивших возникновение инвалидности у детей от рождения до 17 лет, наиболее распространенными в 2010 году являются психические расстройства и расстройства поведения.

Таблица 1

Программные мероприятия и целевые индикаторы

Цели и задачи программы	<i>Цель программы:</i> предоставить детям с ДЦП возможности и средства достичь оптимального физического, интеллектуального, психического и/или социального уровня деятельности и поддерживать его. <i>Задачи:</i> • как можно более раннее начало осуществления реабилитационных мероприятий у детей с церебральным параличом, непрерывность и поэтапность их проведения, системность и комплексность, индивидуальный подход (при выполнении данной задачи в целевых индикаторах и показателях программы должны найти отражение следующие моменты): 1) раннее выявление детей с диагнозом ДЦП; 2) доступность помощи, куда войдет укрепление материально-технической базы имеющихся и создание новых учреждений реабилитации; 3) своевременность оказания реабилитационной помощи, в том числе ортопедохирургической и нейрохирургической. • научное обеспечение и информатизация проблем детской инвалидности и детей-инвалидов. При выполнении данной задачи в целевых индикаторах должно быть прописано создание единого регистра детей с ДЦП в РФ; • формирование доступной для детей-инвалидов среды жизнедеятельности; при выполнении данной задачи подразумевается создание необходимых условий для беспрепятственного доступа детей-инвалидов с ДЦП к объектам инженерной, транспортной, социальной инфраструктур и пользования средствами транспорта, связи и информации, а также обеспечение инвалидов и членов их семей информацией по вопросам реабилитации; • разработка и производство средств протезирования, строительство, реконструкция и техническое перевооружение протезно-ортопедических предприятий; • разработка и производство технических средств реабилитации для обеспечения детей-инвалидов
Целевые индикаторы и показатели программы	• доля ранней постановки диагноза ДЦП до 1,5 года и выявления группы риска по развитию ДЦП у детей раннего возраста; • удельный вес детей с ДЦП, включенных в комплексную реабилитацию; • удельный вес детей со спастическими формами ДЦП, получающих противоспастические методы терапии (ботулинотерапия, ITB, SCS, СДР и др.); • удельный вес детей с ДЦП, имеющих подвывихи или вывих бедра; • удельный вес детей с ДЦП, имеющих ортопедические осложнения и требующие выполнения многоуровневых одномоментных хирургических вмешательств; • удельный вес детей с ДЦП, имеющих нейрогенные деформации позвоночника; • удельный вес детей с ДЦП, получающих нейрохирургическую помощь; • удельный вес детей с ДЦП, получающих своевременную и в достаточном объеме протезно-ортопедическую помощь; • удельный вес детей с ДЦП, посещающих общие образовательные дошкольные и школьные учреждения; • количество реабилитационных центров, в которых проводится лечение и реабилитация детей с ДЦП; • число подготовленных и переподготовленных специалистов, работающих с детьми, страдающими ДЦП
Программные мероприятия	• внедрение скрининга для раннего выявления детей, входящих в группу риска по ДЦП, с последующим проведением комплексного диспансерного наблюдения; • информатизация проблем детей-инвалидов с ДЦП путем создания автоматизированных рабочих мест врачей и ведения единого регистра больных с ДЦП по РФ; • внедрение скрининга для раннего выявления ортопедических проблем тазобедренного сустава у детей с ДЦП и своевременной их хирургической коррекции; • введение скрининга для раннего выявления стойких ортопедических нарушений у детей с ДЦП, препятствующих дальнейшему эффективному проведению консервативных мероприятий (или обуславливающих неэффективность продолжения консервативного лечения и являющихся причиной стагнации или деградации общего двигательного статуса ребенка); • внедрение скрининга для раннего выявления нейрогенных деформаций позвоночника у детей с ДЦП и своевременной их хирургической коррекции; • создание кабинетов антиспастической терапии, в т. ч. ботулинотерапии, с ведением квалификационного реестра детей, нуждающихся в данном виде помощи; • профессиональная подготовка и переподготовка специалистов, работающих с детьми, страдающими ДЦП, в соответствии с их профилем; • создание лечебно-реабилитационных учреждений в городах субъектов РФ из расчета потребности не менее 2 курсов реабилитации в год детям с ДЦП, обслуживаемых на закрепленной к учреждению территории (города, области, края); • оснащение современным медицинским и реабилитационным оборудованием учреждений, осуществляющих лечение и реабилитацию детей с ДЦП; • обеспечение пациентов с ДЦП необходимым лечением и реабилитацией в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами лечения

Таблица 2

Программные мероприятия и целевые индикаторы

Цель, задача, мероприятие	Срок реализации мероприятия	Исполнитель	Целевые индикаторы	Единица измерения	Значение индикатора в плановом периоде (год)				Сумма расходов, млн руб. (год)				Всего расходов, млн руб.
					в отчетном году	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2018	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Цель — повышение качества жизни детей с ДЦП	2016–2018 гг.	Органы здравоохранения субъектов РФ	Доля ранней диагностики ДЦП и риска развития ДЦП у детей раннего возраста	%	75	80	90	95	310,00	250,00	250,00	810,00	
			Удельный вес детей с ДЦП, прошедших реабилитацию	%	70	75	85	90					
			Удельный вес детей с ДЦП, пролеченных методом ботулинотерапии	%	10	25	40	50					
			Удельный вес детей-инвалидов среди детей, страдающих ДЦП	%	79	79	77	75					
			Количество отделений, в которых проводится лечение и реабилитация детей с ДЦП	ед.	2	3	2	2					
Задача 1 создание трехуровневой системы реабилитации детей с ДЦП	2016–2018 гг.	Минздрав РФ	Число подготовленных и переподготовленных специалистов, работающих с детьми, страдающими ДЦП	чел.	20	30	30	20					
Мероприятие 1.1. Создание Центра реабилитации федерального значения	2016 г.	Минздрав РФ	Количество региональных и муниципальных центров реабилитации	шт.	30	40	60	80	0	0	0	0	0
Мероприятие 1.2. Создание региональных и муниципальных центров реабилитации	2016 г.	Минздрав РФ	Федеральный центр реабилитации	шт.	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	2016–2018 гг.	Органы здравоохранения субъектов РФ	Центры реабилитации	шт.	30	40	60	80	0	0	0	0	0

Таблица 2 (Окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	13	14
Задача 2 раннее выявление детей, входящих в группу риска по ДЦП, с последующим включением их в процесс реабилитации	2016–2018 гг.	Органы здравоохранения субъектов РФ	Доля ранней диагностики ДЦП и риска развития ДЦП у детей раннего возраста	%	75	80	90	95	50,00	50,00	50,00	150,00
Мероприятие 2.1. Внедрение скрининга для раннего выявления детей, входящих в группу риска по ДЦП в г. Санкт-Петербурге	2016–2018 гг.	Органы здравоохранения субъектов РФ	Доля ранней диагностики ДЦП и риска развития ДЦП у детей раннего возраста	%	75	80	90	95	0	0	0	0
Мероприятие 2.2. Подготовка и переподготовка специалистов по работе с детьми, страдающими ДЦП	2016–2018 гг.	Органы здравоохранения субъектов РФ	Число подготовленных и переподготовленных специалистов по работе с детьми, страдающими ДЦП	чел.	40	80	140	200	30,00	30,00	30,00	90,00
Задача 3 Обеспечение доступности поэтапной комплексной реабилитации детей с ДЦП	2016–2018 гг.	Органы здравоохранения субъектов РФ	Удельный вес детей с ДЦП, прошедших реабилитацию	%	70	75	85	90	70,00	80,00	90,00	240,00
Мероприятие 3.1. Создание программного обеспечения и формирование единого регистра детей с ДЦП и детей-инвалидов с последствиями ДЦП в г. Санкт-Петербурге	2016–2018 гг.	Органы здравоохранения субъектов РФ	Количество автоматизированных рабочих мест	шт.	30	40	70	100	4,00	3,00	3,00	10,00
Мероприятие 3.2. Внедрение современных методов лечения детей с ДЦП с применением ботулинотерапии	2016–2018 гг.	Органы здравоохранения субъектов РФ	Удельный вес детей с ДЦП, пролеченных методом ботулинотерапии	%	10	25	40	50	0	0	0	0
Мероприятие 3.3. Дополнительное лекарственное обеспечение детей с ДЦП в субъектах РФ	2016–2018 гг.	Органы здравоохранения субъектов РФ	Число упаковок приобретенного препарата ботулинического токсина типа А	шт.	6000	7000	8000	9500	90,0	105,00	125,00	320,00

Таблица 3

Объемы и источники финансирования, ожидаемые конечные результаты реализации программы

Объемы и источники финансирования программы по годам	Общий объем финансирования программы в 2016–2018 годах составляет 810,00 млн рублей, из них: • за счет средств федерального бюджета — 350,00 млн рублей; • за счет средств бюджетов субъектов РФ — 400,00 млн рублей; • внебюджетные средства — 60,00 млн рублей, в том числе по годам: • 2016 год — 310,00 млн рублей, в том числе: • внебюджетные средства — 20,00 млн рублей; • 2017 год — 250,00 млн рублей, в том числе: • внебюджетные средства — 20,00 млн рублей; • 2018 год — 250,00 млн рублей, в том числе: • внебюджетные средства — 20,00 млн рублей. Объемы финансирования подлежат ежегодному уточнению в соответствии с федеральным законом о федеральном бюджете на очередной финансовый год и на плановый период
Ожидаемые конечные результаты реализации программы и показатели социально-экономической эффективности реализации программы	• увеличение доли ранней диагностики ДЦП у детей до 95 %; • увеличение удельного веса детей с ДЦП, прошедших реабилитацию, до 90 %; • увеличение удельного веса детей с ДЦП, получивших ботулинотерапию, до 50 %; • снижение удельного веса детей-инвалидов среди детей с ДЦП до 75 %; • увеличение числа отделений, осуществляющих лечение и реабилитацию детей с ДЦП, до 10 единиц; • подготовка и переподготовка 100 специалистов, работающих с детьми, страдающими ДЦП

ния — 122 200 человек, болезни нервной системы — 111 000 человек, врожденные аномалии развития — 95 100 человек.

При изучении статистических данных обращает на себя внимание, что частота встречаемости ДЦП среди детей в регионах коррелирует с низкой обеспеченностью врачебными и сестринскими кадрами в них. Если в среднем по России численность врачей составляет 50,1 человека на 10 тыс. населения, то в Республике Марий Эл — 33,5 врача, в Республике Дагестан — 38,3, в Кемеровской области — 47,7. Высокий процент детей, которым был выставлен диагноз ДЦП, может являться результатом гипердиагностики, когда под маской этого заболевания протекают нераспознанные наследственные заболевания, другие неврологические и ортопедические расстройства, которые требуют принципиально другого подхода при их лечении.

ДЦП остается одной из главных проблем детской неврологии и ложится экономическим бременем на общество и государственную систему здравоохранения.

Необходимость ранней постановки диагноза в первые месяцы жизни больного ребенка, раннего начала адекватной восстановительной терапии с обеспечением последовательности этапов и непрерывности комплексной реабилитации дает возможность восстановления сосудистых и клеточных нарушений незрелых структур мозга [1, 6]. Затягивание постановки диагноза ДЦП, слишком поздно начатое лечение и несоблюдение непрерывности в реабилитации вызывает усугубление болезни и нарастание ее патологических проявлений, приводит к стойкой утрате функций организма и инвалидизации.

Для лечения и реабилитации больных с ДЦП в субъектах Российской Федерации задействованы все виды оказания медицинской помощи: первичная, специализированная, высокотехнологичная.

Задачи реабилитации — устранение или как можно более полная компенсация ограничений жизнедеятельности. Реабилитация больного с ДЦП включает в себя комплекс медицинских и психолого-педагогических мероприятий [4, 7]. Объемы и источники финансирования, ожидаемые конечные

результаты реализации программы и показатели социально-экономической эффективности реализации программы трехуровневой системы реабилитации представлены в таблице 3.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ

Для оценки эффективности реализации программы используются значения следующих индикаторов:

- увеличение доли ранней диагностики ДЦП и риска развития ДЦП у детей раннего возраста до 95 %. Значение индикатора рассчитывается по формуле

$$Д = \frac{\text{Кобсл}}{\text{Кобщ}} \times 100 \%,$$

где Д — доля ранней диагностики ДЦП и риска развития ДЦП у детей раннего возраста;

Кобсл — количество детей раннего возраста, обследованных на наличие у них ДЦП и риск развития ДЦП (0–3 года);

Кобщ — общее количество детей раннего возраста (0–3 года);

- увеличение удельного веса детей с ДЦП, прошедших реабилитацию, до 90 %. Значение индикатора рассчитывается по формуле

$$\text{Увр} = \frac{\text{ДЦПр}}{\text{ДЦПобщ}} \times 100 \%,$$

где Увр — удельный вес детей с ДЦП, прошедших реабилитацию;

ДЦПр — количество детей с ДЦП, прошедших реабилитацию;

ДЦПобщ — общее количество детей с ДЦП;

- увеличение удельного веса детей с ДЦП, пролеченных методом ботулинотерапии, с 10 до 50 %. Значение индикатора рассчитывается по формуле

$$\text{Увб} = \frac{\text{ДЦПб}}{\text{ДЦПобщ}} \times 100 \%,$$

где Увб — удельный вес детей-инвалидов с ДЦП, пролеченных методом ботулинотерапии;

ДЦПб — количество детей с ДЦП, пролеченных методом ботулинотерапии;

ДЦПобщ — общее количество детей с ДЦП;

- снижение удельного веса детей-инвалидов среди детей, страдающих ДЦП, с 79 до 75 %. Значение индикатора рассчитывается по формуле

$$\text{Уви} = \frac{\text{ДЦПи}}{\text{ДЦПобщ}} \times 100 \%,$$

где Уви — удельный вес детей-инвалидов с ДЦП;

ДЦПи — количество детей-инвалидов с ДЦП;

ДЦПобщ — общее количество детей с ДЦП.

Ожидаемые конечные результаты реализации программы и показатели социально-экономической эффективности реализации программы представлены в таблице 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие условия оказания медицинской помощи и реабилитации не могут в полном объеме обеспечить непрерывный процесс комплексной реабилитации детей с ДЦП. Необходимо дальнейшее повышение качества лечебно-реабилитационных мероприятий и их доступности детям с ДЦП.

Своевременность проведения восстановительного лечения, использование комплекса всех необходимых методов реабилитации, в том числе высокотехнологичных, непрерывность, преемственность, последовательность и этапность, индивидуальный подход в организации и осуществлении программы лечения приведет к снижению инвалидизации среди детей, улучшению результатов процесса медицинской реабилитации и социальной адаптации, снижению материальных затрат на социальную и медицинскую реабилитацию инвалидов.

Проект данной программы предлагается для широкого обсуждения специалистами, занимающимися лечением детей с детским церебральным параличом.

Медицинская и социально-экономическая значимость проблемы обуславливают необходимость ее решения с использованием программно-целевого метода при активной государственной поддержке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузева В.И., Куренков Л.Л., Змановская В.А., и др. Детская неврология : Клинические рекомендации / под ред. В.И. Гузевой. – М.: ООО «МК», 2014. – Вып. 1. – С. 74–100. [Guzeva VI, Kurenkov LL, Zmanovskaya VA, et al. Detskaya nevrologiya : Klinicheskie rekomendatsii. Ed by V.I. Guzevoj. Moscow: ООО «МК»; 2014;1:74-100. (In Russ).]
2. Гузева В.И., Чухловина М.Л., Савельева-Васильева Е.А., и др. Руководство по детской неврологии / под ред. проф. В.И. Гузевой. – СПб.: ООО ФОЛИАНТ, 2009. – С. 185–218. [Guzeva VI, Chukhlovina ML, Saveleva-Vasileva EA., et al. Rukovodstvo po detskoj nevrologii. Ed by prof. V.I. Guzevoj. Saint Petersburg: ООО FOLIANT; 2009:185-218. (In Russ).]
3. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Виноградов А.В. Детский церебральный паралич – современные представления о проблеме (обзор литературы) // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – № 8. – С. 401–405. [Batyshcheva TT, Bykova OV, Vinogradov AV. Cerebral Palsy – modern ideas about the problem (review)]. *Russian medical zhurnal*. 2012;20(8):401-405. (In Russ).]

4. Куренков А.Л., и др. Применение ботулинистического токсина типа А при спастических формах детских церебральных параличей // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 3. – С. 14–20. [Kurenkov AL, et al. The use of botulinum toxin type A in spastic forms of cerebral palsy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(3):14-20. (In Russ).]
5. Новикова Н.Е., Гузева В.В., Гузева О.В. Характеристика нейropsychологических особенностей у детей с идиопатическими фокальными формами эпилепсии // Педиатр (Научно-практический журнал для врачей). – 2011. – Т. 2. – Вып. 3. – С. 52–54. [Novikova NE, Guzeva VV, Guzeva OV. Characteristics of neuropsychological features in children with idiopathic focal forms of epilepsy. *Pediatr*. 2011;2(3): 52-54. (In Russ).]
6. Семенова К.А., Мастюкова Е.М., Смуглин М.Я. Клиника и реабилитационная терапия ДЦП. – М.: Медицина, 2010. [Semenova KA, Mastyukova EM, Smuglin MY. Clinics and rehabilitation treatment of cerebral palsy. Moscow: Meditsina; 2010. (In Russ).]
7. Heinen F., et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):45-66. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005.

◆ Информация об авторах

Татьяна Тимофеевна Батышева — д-р мед. наук, профессор, директор. Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы. Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы.
E-mail: info@npcdp.mosgorzdrav.ru.

Валентина Ивановна Гузева — д-р мед. наук, профессор. Заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Оксана Валентиновна Гузева — д-р мед. наук, доцент. Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Виктория Валентиновна Гузева — д-р мед. наук, доцент. Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Tatiana T. Batysheva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Director, Scientific Practical Center of Pediatric Psychoneurology Moscow Health Department. Scientific Practical Center of Pediatric psychoneurology Moscow Health Department.
E-mail: info@npcdp.mosgorzdrav.ru.

Valentina I. Guzeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: viktoryka@mail.ru.

Oksana V. Guzeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: viktoryka@mail.ru.

Victoria V. Guzeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: viktoryka@mail.ru.

УДК: 616.89-084-053.2:614.2
DOI: 10.17816/PED7173-79

ОЦЕНКА РАБОТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ

© В.И. Орел¹, В.М. Середа¹, Н.А. Гурьева¹, Б.Ю. Краснов²

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

² ЦВЛ «Детская психиатрия» им. М.М. Мнухина, Санкт-Петербург

Контактная информация: E-mail: socp_ozz@mail.ru — Василий Иванович Орел

Статья принята к печати 05.02.2016

Резюме. В статье представлены данные анализа качества специализированной психиатрической помощи детям и подросткам в Санкт-Петербурге. Исследование осуществлялось на базе Центра восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С.С. Мнухина, где изучалась работа службы качества медицинской помощи, организация экспертизы качества медицинской помощи, проводилось социологическое исследование мнения пациентов и их родителей об организации психиатрической помощи в данном медицинском учреждении и их удовлетворенности от получаемой медицинской помощи. Выявлены проблемы в организации и качестве специализированной медицинской помощи детям и подросткам с психическими расстройствами и расстройствами поведения. Установлена необходимость дальнейшего совершенствования работы по непрерывному повышению качества работы психиатрической службы.

Ключевые слова: качество медицинской помощи; дети и подростки; психиатрическая помощь; удовлетворенность пациентов.

ESTIMATION OF WORK OF THE SPECIALIZED PSYCHIATRIC HELP TO CHILD'S POPULATION

© V.I. Orel¹, V.M. Sereda¹, N.A. Gureva¹, B.Yu. Krasnov²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia;

² Center of restoration treatment "Child's psychiatry" the name of S.S. Mnuchina, Saint Petersburg, Russia

Contact Information: E-mail: socp_ozz@mail.ru — Vasily I. Orel

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 73–79

Accepted: 05.02.2016

Abstract. In the article data of analysis of quality of the specialized psychiatric help to the children and teenagers are presented in Saint Petersburg. Research came true on the base of Center of restoration treatment "Child's psychiatry" the name of S.S. Mnuchina, where work of service of quality to medicare, organization of examination of quality of medicare, was studied, sociological research of opinion of patients and their parents was conducted about organization of psychiatric help in this medical establishment and their satisfaction from the got medicare. Problems are educed in organization and quality of the specialized medicare to the children and teenagers with psychonosemas and disorders of behavior. The necessity of further perfection of work on the continuous upgrading of work of psychiatric service is set.

Keywords: quality of medicare; children and teenagers; psychiatric help; satisfaction of patients.

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия частота регистрируемых психических расстройств в России и за рубежом выросла на 35–40%, причем рост распространения психической патологии среди детей сильно опережа-

ет темпы ее роста у взрослых [2, 9]. Под наблюдением психиатров в России, по данным официальной статистики, состоит 2–3% детского населения; рост заболеваемости приводит к увеличению детской инвалидности: в настоящее время в структуре всей

детской инвалидности психические расстройства занимают первое место, их удельный вес составляет почти 20%. Распространенность психических расстройств в детской популяции колеблется в рамках 22–26% [3, 7]. Поэтому первостепенное значение наряду с мониторингом психического здоровья детей и прогнозом возможных медико-социальных последствий приобретают вопросы повышения качества оказываемой психиатрической помощи данному контингенту.

ЦЕЛЬ

Изучить организацию экспертизы качества медицинской помощи и удовлетворенность пациентов в Центре восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С. С. Мнухина (ЦВЛ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Центра восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С. С. Мнухина в Санкт-Петербурге. В ходе работы применялись аналитический, статистический и социологический методы. С целью изучения удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи был проведен опрос 408 родителей детей, получавших амбулаторную и/или стационарную помощь в ЦВЛ. Анкета состояла из 43 открытых и закрытых вопросов. В исследовании использовались пакеты прикладных программ Statistica for Windows 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В современном обществе основными целями реформ здравоохранения являются повышение эффективности использования ресурсов и обеспечение качества медицинской помощи (КМП) [5]. В связи с этим одной из главных задач любого современного ЛПУ является повышение качества медицинской помощи, то есть совокупности характеристик, подтверждающих соответствие оказанной медицинской помощи потребностям пациента (населения), его ожиданиям, современному уровню медицинской науки [1, 8].

В ходе исследования нами была проанализирована организация экспертизы качества психиатрической помощи детскому населению Санкт-Петербурга. Специализированная психиатрическая помощь детскому и подростковому населению мегаполиса оказывается Центром восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С. С. Мнухина, который обслуживает 17 районов города, включая 4 пригородных района, и детско-подростковым кабинетом психоневрологического диспансера Колпинского района. Дети и подростки обслуживаются с момента обращения до достижения ими 17 лет.

В Центре восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С. С. Мнухина в соответствии с «Методическими рекомендациями о порядке организации и проведения экспертизы качества медицинской помощи в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга» [3] и «Методическими рекомендациями о порядке создания и развития служб качества медицинской помощи в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга» [4] были разработаны и утверждены «Положение о порядке организации и проведения экспертизы качества медицинской помощи», «Положение об отделе качества медицинской помощи», «Положение об эксперте качества медицинской помощи» и «Положение об организаторе экспертизы качества медицинской помощи».

В соответствии с указанными документами экспертиза КМП осуществляется с целью получения объективной информации о дефектах оказания медицинской помощи и их негативных следствиях в отдельных случаях оказания помощи (целевая экспертиза) и в совокупности случаев оказания помощи (тематическая экспертиза), установления причин ошибок, составления мотивированных рекомендаций и проектов управленческих решений по улучшению КМП. Объектом экспертизы КМП является качество как свойство процесса медицинской помощи, характеризующее состояние таких существенных признаков, как выполнение медицинских технологий, риск для пациента вследствие некачественной медицинской помощи, оптимальность использования ресурсов, удовлетворенность потребителей медицинской помощи. Экспертиза КМП проводится на основе стандартов медицинской помощи, клинических протоколов, национальных рекомендаций, иных нормативных и методических документов, определяющих технологию лечебно-диагностического процесса, порядок организации медицинской помощи, с учетом особенностей пациента и условий оказания медицинской помощи.

Организацию экспертиз КМП, обобщение и статистический анализ их результатов, подготовку рекомендаций, предложений и проектов управленческих решений по улучшению КМП обеспечивает отдел КМП. Проведение экспертиз КМП осуществляют врачи, включенные в регистр экспертов КМП медицинской организации, на основании задания на экспертизу КМП, оформленного начальником отдела КМП. Для выполнения работ по организации и/или проведению экспертизы КМП могут также привлекаться на договорной основе врачи, включенные в Регистр экспертов КМП Санкт-Петербурга, независимые экспертные организации.

Экспертиза КМП в отдельном случае оказания помощи (целевая экспертиза) проводится для по-

лучения объективной информации о наличии/отсутствии дефектов оказания медицинской помощи и их негативных последствий при оказании помощи конкретному пациенту для установления наличия/отсутствия: объективных причин и условий для неудовлетворенности пациента качеством оказания помощи в конкретном случае; нарушений выполнения технологии лечебно-диагностического процесса; причинно-следственной связи врачебных ошибок с неудовлетворительными результатами лечения пациента; причинно-следственной связи врачебных ошибок с неоптимальным использованием ресурсов здравоохранения. Обязательными поводами для проведения целевой экспертизы КМП в ЦВЛ «Детская психиатрия» являются: письменные обращения пациента или его законного представителя в связи с ненадлежащим КМП; запросы по обращению гражданина с жалобой на ненадлежащее КМП от органов управления здравоохранением, правоохранительных органов, иных организаций; летальные исходы заболевания в период стационарного лечения или в период амбулаторного лечения; первичный выход на инвалидность в период стационарного или амбулаторного лечения; внутрибольничное инфицирование и развитие осложнений в период лечения; отклонение сроков лечения от установленных стандартами более чем на 50%; повторная госпитализация в ЦВЛ по поводу одного и того же заболевания в течение 2 месяцев [6].

Целью проведения тематических экспертиз КМП в совокупности случаев является получение объективной статистической информации, пригодной для принятия управленческих решений по улучшению КМП. На основании результатов тематической экспертизы КМП решаются следующие задачи: установление характера и причин типичных (систематических) ошибок в выполнении технологии лечебно-диагностического процесса, их негативного влияния на состояние пациентов, результаты и сро-

ки лечения, оптимальность использования ресурсов здравоохранения, удовлетворенность потребителей в медицинской помощи; оценка качества профессиональной деятельности, ранжирование по уровню КМП отдельных врачей и их групп (клинических отделений, служб по профилю); оценка качества оказания помощи разным группам больных (по диагнозу заболевания, по виду медицинской помощи и др.); разработка программ непрерывного улучшения КМП в медицинском учреждении, отдельных клинических подразделениях, службах (по профилю); контроль эффективности управленческих решений по улучшению КМП; оценка и прогнозирование влияния на состояние КМП в медицинском учреждении различных нововведений в системе здравоохранения.

Анализ деятельности службы КМП в ЦВЛ показал, что всего за 2012 г. было проведено 750 экспертиз КМП, из них 710 (94,7%) целевых (по отдельным случаям оказания помощи) и 40 (5,3%) тематических (по совокупности случаев). Обращает на себя внимание тот факт, что за 2010–2012 гг. число проводимых экспертиз выросло в 4,7 раза: 2010 г. — 160, 2011 г. — 273, 2012 г. — 750.

Следует отметить, что ни одна из целевых экспертиз КМП в 2012 г. не была основана на жалобе пациента или его законного представителя в связи с ненадлежащим КМП. Не было также экспертиз по летальным исходам и осложнениям в период лечения. Наиболее часто ненадлежащее КМП выявлялось при анализе случаев первичного выхода на инвалидность в период лечения — 33 случая (6,0% проведенных экспертиз). В целом удельный вес случаев ненадлежащего КМП составил 5,6% (табл. 1).

При проведении тематических экспертиз средний удельный вес случаев ненадлежащего КМП, выявленных в ЦВЛ, составил 22,5%. Выше всего данный показатель оказался по совокупности случаев умственной отсталости легкой степени, на вто-

Таблица 1

Объемы и источники финансирования, ожидаемые конечные результаты реализации программы

Поводы для экспертиз	Количество экспертиз (абс.)	Доля случаев надлежащего КМП (%)	Доля случаев ненадлежащего КМП (%)
Жалобы	0	0,0	0,0
Летальные исходы	0	0,0	0,0
Осложнения в период лечения	0	0,0	0,0
Отклонение сроков лечения более чем на 50 %	109	93,6	6,4
Повторная госпитализация в течение 2 месяцев	48	100,0	0,0
Первичная инвалидность	553	94,0	6,0
Всего	710	94,4	5,6

Таблица 2

Распределение проведенных тематических экспертиз по темам и результатам

Темы экспертиз	Количество экспертиз (абс.)	Доля случаев надлежащего КМП (%)	Доля случаев ненадлежащего КМП (%)
Умственная отсталость легкой степени	10	60,0	40,0
Расстройства поведения	10	90,0	10,0
Шизофрения	10	90,0	10,0
Эпилептическое слабоумие	10	70,0	30,0
Всего	40	77,5	22,5

ром месте стоит эпилептическое слабоумие, третье и четвертое место поделили расстройства поведения и шизофрения (табл. 2).

Экспертная оценка качества ведения детей, страдающих психическими расстройствами и расстройствами поведения, выявила, что лишь половина пациентов была полностью обследована на догоспитальном этапе, в то время как 43,6% были обследованы частично, а 7,4% — вообще не обследованы. Почти у всех пациентов (98,5%) госпитализация признана обоснованной, однако у 4,3% она была несвоевременной. Тревогу вызывает тот факт, что лечение на догоспитальном этапе, по оценкам экспертов, проводилось правильно только у 55,0%, а в полном объеме — у 54,8% детей. При этом основной диагноз полностью не совпадал с диагнозом направления у 2,7%, а частично — у 15,8% госпитализированных. Это говорит о недостаточной преемственности между амбулаторным и стационарным звеньями детской психиатрической службы.

Таким образом, проведенный анализ КМП в ЦВЛ «Детская психиатрия» в соответствии с исполнением государственного задания на оказание государственной услуги «Оказание стационарной и амбулаторно-поликлинической (путем диспансерного наблюдения и консультативно-лечебной помощи), специализированной психиатрической и психотерапевтической медицинской помощи детскому населению Санкт-Петербурга» на 2012 г. показал, что основные показатели качества оказываемой специализированной психиатрической помощи (повторная госпитализация в стационар в течение 2 месяцев; доля первично пенсионированных пациентов; доля пациентов, снятых в течение года с диспансерного наблюдения; доля пациентов, снятых с консультативно-лечебной помощи) остаются стабильными и не превышают запланированных. Доля пациентов с отклонениями сроков лечения от стандартных более чем на 50% превышает запланированные показатели (7,1% при плановых 4,0%). Сроки госпитализации пациентов затягиваются в связи с необходимостью решения социально-юридических вопросов пациентов. Обычной причиной увеличе-

ния длительности пребывания в стационаре также является терапевтическая резистентность ряда психических состояний. Статистические показатели и анализ ситуации за прошедший период позволили уточнить план по данному показателю до 9,0%. Ниже запланированного оказалась доля пациентов, снятых с консультативно-лечебной помощи (30,8% при плановых 40,0%).

Одним из компонентов качества медицинской помощи является удовлетворенность пациента. Поэтому вторым этапом нашего исследования явилось изучение удовлетворенности родителей (опекунов) пациентов оказанной медицинской помощью в ЦВЛ «Детская психиатрия».

В целом опрос родителей показал, что полностью удовлетворены медицинской амбулаторной психиатрической помощью 38,2% опрошенных респондентов, частично удовлетворены — 52,7%, не удовлетворены — 9,1%. В большинстве случаев причины неудовлетворенности, названные респондентами, были связаны со спецификой данных заболеваний (длительность и незначительные результаты лечения). Так, лишь 41,4% родителей без оговорок признают проводимое лечение ребенка эффективным, тогда как 45,7% хотели бы большего эффекта от лечения, 2,8% считают, что лечение не помогает, а 10,1% затруднились ответить на данный вопрос.

В соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» родители имеют полное право на получение информации о состоянии здоровья своего ребенка. Однако, судя по данным опроса, только 30,3% родителей считают, что имеют достаточную информацию о заболевании их ребенка; 53,0% высказали желание получить более подробные сведения; 13,6% располагают весьма скудной информацией, а 3,1% — никакой. При этом четверть респондентов (24,9%) не вполне доверяют получаемой от врача информации по этому поводу. Согласно полученным данным, 10,9–19,9% опрошенных родителей полагают, что, сообщая о психическом заболевании ребенка, лечащий врач подробно говорит о диагнозе, о назначаемых лекарственных препаратах, об альтернативных методах лечения, о возмож-

ных осложнениях. В то же время 17,8% родителей, по их собственным словам, не всегда откровенно рассказывают врачу о проявлениях заболевания у ребенка.

Абсолютное большинство респондентов считают, что работающий с ребенком врач достаточно вежлив (96,8%), внимателен к родителям и ребенку (91,3%), доброжелателен (90,3%), всегда выслушивает все, что ему хотят рассказать (89,7%).

Более трех четвертей родителей оценили по пятибалльной шкале как профессиональные, так и личностные качества лечащего врача их ребенка на «отлично», 18,5% поставили врачу «четверку» и лишь 3,1% — «тройку»; «неудовлетворительных» оценок не было. Средний балл оценки профессиональных качеств составил 4,76, а личностных — 4,71 балла.

Относительно менее благоприятно мнение опрошенных о медицинских сестрах, участвовавших в лечении ребенка: 84,3% считают, что они всегда внимательны, 13,6% — что недостаточно внимательны, а 2,1% — что безразличны, а иногда грубы. Тем не менее большинство (87,2%) родителей полагают, что к своим обязанностям медсестры относятся добросовестно.

К сожалению, иногда между медиками и родителями отсутствует взаимопонимание, что способно привести к развитию конфликта. В детской психиатрической службе города такие ситуации встречаются весьма редко: лишь 8,2% родителей ответили, что у них был конфликт с медсестрой, а 4,5% — с врачом.

В качестве недостатков в организации амбулаторной медицинской помощи детям с психическими заболеваниями опрошенные назвали следующие: плохая материальная база, недостаток среднего и младшего медперсонала, недостаточное общение медперсонала с ребенком, очереди на диагностику, очень много бумажной волокиты (собираение справок, документации и т.д.), нехватка необходимых специалистов, недостаток доступной информации о заболевании. Впрочем, каждый из этих недостатков назван не более чем 5% респондентов.

По мнению 70,5% родителей, их ребенок получил в стационаре ЦВЛ всю необходимую медицинскую помощь, однако 15,4% ответили на данный вопрос анкеты «не совсем», 9,2% считают, что всей необходимой помощи их ребенок не получил, а 4,9% затруднились ответить.

Соблюдение лечебно-охранительного режима, обеспечивающего комфортность пребывания больных в стационаре, является важным элементом, влияющим на удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи. Большинство респондентов

(84,7%) оценили бытовые условия в детском психиатрическом стационаре как отличные или хорошие, однако 10,2% сочли их только удовлетворительными, а 5,1% — плохими.

К сожалению, не всегда стабильное финансовое положение здравоохранения отражается на многих сторонах деятельности медицинских учреждений. Так, в частности, недостаток средств иногда не позволяет обеспечить разнообразное и качественное питание пациентов стационаров. Между тем качество питания не только определяет комфортность пребывания в стационаре, но и в ряде случаев имеет существенное лечебное значение. Анализ полученных в ходе анкетирования ответов показал, что качество и ассортимент пищи удовлетворяют далеко не всех пациентов. Так, оценили питание как вкусное и разнообразное только 30,1% респондентов, как нормальное — 44,5%, в то же время как не очень вкусное — 16,5%, а как невкусное и однообразное — 8,9%.

Респонденты выдвинули следующие предложения на вопрос анкеты «Что, по Вашему мнению, необходимо предпринять для улучшения организации стационарной медицинской помощи таким больным, как Ваш ребенок»: увеличить финансирование медицинских учреждений данного профиля, больше заниматься с ребенком индивидуально, тщательнее подбирать медперсонал, сделать в стационаре ремонт и т.п. Предложения, таким образом, касались в основном укрепления материальной базы, а также этико-профессиональных качеств медицинских работников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в Центре восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С.С. Мнухина разработана и внедрена достаточно эффективная система контроля качества медицинской помощи. За трехлетний период число проводимых экспертиз выросло в 4,7 раза. Причины проведения целевых экспертиз качества медицинской помощи, как правило, связаны с первичным выходом на инвалидность, повторной госпитализацией в течение 2 месяцев и отклонениями сроков лечения более чем на 50%. Все это обусловлено тяжестью психических расстройств у детей, получающих специализированную медицинскую помощь в психиатрическом стационаре. Отсутствие обоснованных жалоб пациентов и их родителей в адрес ЦВЛ «Детская психиатрия», летальных исходов и осложнений в период лечения в ЦВЛ может свидетельствовать об эффективной организации психиатрической службы в Санкт-Петербурге и о достаточном профессионализме медицинских работников.

Однако есть ряд недостатков, таких как отсутствие адаптированных медико-экономических стандартов, недостаточная преемственность между амбулаторно-поликлиническим звеном и стационаром при оказании психиатрической помощи детям, высокий процент при проведении тематических экспертиз, случаев оказания медицинской помощи ненадлежащего качества по отдельно взятым нозологиям, неполная удовлетворенность респондентов оказанной медицинской помощью в части продолжительности и результатов лечения, отношения среднего медицинского персонала к пациентам и их родителям и др.

Все это требует дальнейшего совершенствования работы службы КМП по вопросам подготовки экспертов для каждого подразделения, создания системы оценки КМП на уровне среднего медперсонала, дальнейшей адаптации федеральных медико-экономических стандартов с учетом региональных особенностей, повышения квалификации специалистов, что будет способствовать снижению дефектов в оказании специализированной психиатрической помощи и повышению ее качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурьева Н.А., Орел В.И., Попова О.В., Орел О.В. Оперативный контроль качества организации медицинской помощи // Педиатр. – 2012. – Т. 3. – № 1. – С. 41–44. [Gureva NA, Orel VI, Popova OV, Orel OV. Operativniy kontrol' kachestva organizatsii medicinskoj pomoschi. *Pediatr.* 2012;3(1):41-44. (In Russ).]
2. Доклад ВОЗ о состоянии психического здоровья и психиатрической помощи, 2001 // Независимый психиатрический журнал. – 2002. – № 2. – С. 68. [Doklad VOZ o sostoyanii psihicheskogo zdorovya I psihiatricheskoy pomoschi, 2001. *Nezavisimii psihiatricheskii gurnal.* 2002;(2):68. (In Russ).]
3. Менделевич Б.Д. Заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения детского населения Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. – 2009. – № 3. – С. 68–74. [Mendelevich BD. Zaboлеваevosty psihicheskimi rasstroistvami i rasstroistvami povedenia detskogo naselenia Rossiiskoi Federacii. *Sotsialnii aspekti zdorovia naselenia.* 2009;(3):68-74. (In Russ).]
4. Об утверждении методических рекомендаций о порядке создания и развития служб качества медицинской помощи в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга: Распоряжение Комитета по здравоохранению СПб от 4 октября 2007 г. № 508 п. [Ob utvergdenii metodicheskikh rekomendatsii o porjadkie sozdania I razvitia slugb kachestva medicinskoj pomoschi v medicinskih uchregdeniah Sankt-Peterdurga Rasporjagienie Komiteta po zdavoohrantniu SPb ot 4 oktjabrja 2007 g. № 508-r. (In Russ).]
5. Об утверждении методических рекомендаций по порядку проведения экспертизы качества медицинской помощи в учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга: Распоряжение Комитета по здравоохранению СПб от 3 мая 2011 г. № 197-р. [Ob utvergdenii metodicheskikh rekomendatsii po porjadku provedenia ekspertizi kachestva medicinskoj pomoschi v uchregdeniah zdavoohranenia Sankt-Peterdurga Rasporjagienie Komiteta po zdavoohrantniu SPb ot 3 maja 2011 № 197-r. (In Russ).]
6. Орел В.И., Краснов Б.Ю., Лихтшангоф А.З. Анализ деятельности межрайонных психоневрологических диспансерных отделений по оказанию помощи детям и подросткам. Проблемы человека: гуманитарные и медицинские аспекты: Сборник научных трудов/под ред. д.м.н. проф. Г.Л. Микиртичан, к.м.н. проф. А.З. Лихтшангофа. – СПб.: ГПМУ, 2012. – Выпуск IX. – С. 130–134. [Orel VI, Krasnov BY, Lihtshangof AZ. Analiz deyatel'nosni mezraionnih gshivnevrologicheskikh dispansernih otdelenii po okazaniu pomoschi detyam I podrostkam. *Problemi cheloveka: gumanitarnie I medicinskie aspekti: Sbornik nauchnih trudov.* Saint Petersburg: GPMU; 2012;(9):130-134. (In Russ).]
7. Орел В.И., Маслов В.А. Современные особенности состояния здоровья детей в условиях мегаполиса // Вестник Российской академии естественных наук. – 2013. – Т. 17. – № 1. – С. 133–136. [Orel VI, Maslov VA. Sovremennye osobennosti sostoyania zdorovya detei vusloviah megapolisa. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Estestvennih Nauk.* 2013;17(1):133-136. (In Russ).]
8. Поляков И.В., Твердохлебов А.С., Максимов А.В. Управление качеством работы медицинской организации. – СПбГМА им. И.И. Мечникова, Негосударственное образовательное учреждение «Высшая школа приватизации и предпринимательства – Институт», 2007. – С. 208. [Poljakov IV, Tverdohlebov AS, Maksimov AV. Upravlenit kachestvom raboti medicinskoj organizatsii. SPbGMA im. I.I. Mechnikova. 2007; 208 p. (In Russ).]
9. Чавпецов В.Ф., Михайлов С.М., Карачевцева М.А. Автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи: структура, результаты и перспективы применения. – СПб., 2008. – С. 68. [Chavpecov VF, Mihailov SM, Karachevceva MA. Avtomatizirovannaja tehnologia ekspertizi kachestva medicinskoj pomoschi: struktura, rezultati i perspektivi primenenia. Saint Petersburg; 2008: 68 p. (In Russ).]

10. World Health Organization. Summary report: Prevention of mental disorders — effective interventions and policy options. Geneva: WHO; 2004.

◆ Информация об авторах

Василий Иванович Орел — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Василий Михайлович Середа — д-р мед. наук, профессор, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Наталья Алексеевна Гурьева — канд. мед. наук, доцент, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Борис Юрьевич Краснов — заместитель главного врача по медицинской части ЦВЛ «Детская психиатрия» им. М.М. Мнухина». E-mail: bkrasnov@mail.ru.

Vasily I. Orel — MD., PhD, Dr Med Sci Professor, Head. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization and AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Vasily M. Sereda — MD, PhD, Dr Med Sci Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization and AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Natalya A. Gureva — MD, PhD, Associate Professor. Department of Social Pediatrics and Public Health Organization and AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Boris Yu. Krasnov — The deputy chief physician by medical part. Center of restoration treatment "Child's psychiatry" the name of S.S. Mnuchina. E-mail: bkrasnov@mail.ru.

**КОНСЕНСУС «МУКОВИСЦИДОЗ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ТЕРАПИЯ», РАЗДЕЛ «МИКРОБИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ»***

© И.А. Шагинян⁴, М.Ю. Чернуха⁴, Н.И. Капранов¹, Е.И. Кондратьева¹, Н.Ю. Каширская¹, Е.Л. Амелина², И.К. Ашерова¹⁴, И.К. Волков⁸, Т.Е. Гембицкая², Е.К. Гинтер¹, Н.А. Ильенкова⁹, И.П. Каримова¹⁷, С.А. Красовский², Н.Б. Мерзлова¹², Л.П. Назаренко⁶, Л.С. Намазова-Баранова⁵, А.Ф. Неретина¹⁰, В.С. Никонова¹, А.В. Орлов¹⁵, С.С. Постников¹⁸, Т.А. Протасова¹⁶, С.Ю. Семькин¹³, Д.Ф. Сергиенко¹¹, О.И. Симонова⁵, И.Д. Успенская⁷, Л.А. Шабалова¹, В.Д. Шерман¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва;

³НИИ пульмонологии Научно-практического исследовательского центра ГБОУ ВПО «ПСПб ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ФГБУ «ФНИЦЭМ» им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва;

⁵ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Москва;

⁶ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», Томск;

⁷ФГБУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии» Минздрава России, Нижний Новгород;

⁸ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;

⁹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск;

¹⁰ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж;

¹¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань;

¹²ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь;

¹³ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва;

¹⁴ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1», Ярославль;

¹⁵ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», Санкт-Петербург;

¹⁶ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово;

¹⁷ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск;

¹⁸ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация: E-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com — Николай Иванович Капранов, E-mail: elenafpk@mail.ru — Елена Ивановна Кондратьева, E-mail: kashirskayanj@mail.ru — Наталия Юрьевна Каширская, shaginyan@gamaleya.org — Игорь Андроникович Шагинян, chernukha@gamaleya.org — Марина Юрьевна Чернуха

Статья принята к печати 11.01.2016

* Рукописный документ представлен полностью, без каких-либо сокращений. Обсуждение консенсуса проходило в рамках XI Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее», 24–25 мая 2013 г. (Москва), заседаний научного совета экспертов Общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» 14 февраля 2013 г., 24 апреля 2014 г. (Москва), Школы практического врача «Современные технологии диагностики и терапии при муковисцидозе» 15 мая 2014 г. (Москва). Консенсус утвержден в окончательном варианте на XII Национальном конгрессе с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза» 22–24 апреля 2015 г.

Резюме. Основными возбудителями инфекции легких у больных муковисцидозом (МВ) являются *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *H. influenzae*. В последнее десятилетие клиническую значимость приобретают неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (НФМО) — *Burkholderia cepacia complex* (Всс), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Aspergillus*. Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывается ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных, в отличие от амбулаторных больных, эти ассоциации представлены двумя, тремя и более видами микроорганизмов. Наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* + *S. aureus* (18,2 %), а также *P. aeruginosa* + Всс (9,1 %). В составе ассоциаций часто выделяли других представителей НФМО — *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*, *A. baumannii*. С увеличением возраста у больных формируются постоянные очаги хронической легочной инфекции, основными возбудителями которой являются *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Особое значение для больных муковисцидозом имеют метициллину-устойчивые стафилококки и штаммы с мукоидным фенотипом *P. aeruginosa*. В России от больных муковисцидозом выделены бактерии Всс, преимущественно принадлежащие к геномному III A-B. *cepacia*. Штаммы Всс, колонизируя нижние дыхательные пути больных МВ, способны длительно персистировать и передаваться от пациента к пациенту. Особенностью бактерий *P. aeruginosa*, *S. aureus* и Всс является устойчивость ко многим антибиотикам. Под действием антибиотикотерапии формируются штаммы микроорганизмов с нетипичным фенотипом (мелкие колонии — small colony variants). Трудности для диагностики представляют инфекции, вызванные Всс и другими НФМО, для идентификации которых необходимо использовать широкий арсенал бактериологических, биохимических, молекулярно-биологических методов, а также масс-спектрометрию.

Ключевые слова: муковисцидоз; хроническая инфекция; *P. aeruginosa*; *S. aureus*; *Burkholderia cepacia complex*.

CONSENSUS "CYSTIC FIBROSIS: DEFINITION, DIAGNOSTIC CRITERIA, TREATMENT", SECTION "MICROBIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC RESPIRATORY INFECTIONS IN CYSTIC FIBROSIS"*

© I.A. Shaginyan⁴, M.Y. Chernukha⁴, N.I. Kapranov¹, E.I. Kondratyeva¹, N.Y. Kashirskaya¹, E.L. Amelina², I.K. Asherova¹⁴, I.K. Volkov⁸, T.E. Gembitskaya³, E.K. Ginter¹, N.A. Ilyenkova⁹, I.P. Karimova¹⁷, S.A. Krasovsky², N.B. Merzlova¹², L.P. Nazarenko⁶, L.S. Namazova-Baranova⁵, A.F. Neretina¹⁰, V.S. Nikonova¹, A.V. Orlov¹⁵, S.S. Postnikov¹⁸, T.A. Protasova⁶, S.Y. Semykin¹³, D.F. Sergienko¹¹, O.I. Simonova⁵, I.D. Uspenskaya⁷, L.A. Shabalova¹, V.D. Sherman¹

¹FSBI "Medical Genetic Research Center", Moscow, Russia;

²FSBI "Scientific Research Institute of Pulmonology" FMBA of Russia, Moscow, Russia;

³Research Institute of Pulmonology Scientific-Practical Research Centre of SBEE HPE "PSPb GMU. Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia;

⁴N.F. Gamaleya Federal Scientific Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

⁵FSBI "Scientific Center of Children Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁶FSBI "Sri of Medical Genetics", Tomsk, Russia;

⁷FSBI "Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology" of RMPH, Nizhny Novgorod, Russia;

⁸"First Moscow State Medical University. I.M. Sechenov" of RMPH, Moscow, Russia;

⁹"Krasnoyarsk State Medical University. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky" of RMPH, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁰"Voronezh State Medical Academy n. a. N.N. Burdenko" Ministry of Health of Russia, Voronezh, Russia;

¹¹"Astrakhan State Medical Academy" of RMPH, Astrakhan, Russia;

¹²"Perm State Medical University n. a. E.A. Wagner" of MOH of Russia, Perm, Russia;

¹³FSBI "Russian Children's Clinical Hospital" of MOH of Russia, Moscow, Russia

* The document is presented without any reductions. The discussion of this consensus document took place within: the XI National Congress "Cystic fibrosis in children and adults. Looking into the future." 24–25 May 2013 (Moscow); the meetings of the Scientific Council of Experts of the Russian public organization "All-Russian Association for patients with Cystic Fibrosis" February 14, 2013 and April 24, 2014 (Moscow); the School for Doctors "Modern technologies in diagnosis and treatment of cystic fibrosis", May 15, 2014 (Moscow). Consensus was approved in final form at XII National Congress with international participation "Actual problems of cystic fibrosis," April 22–24, 2015.

¹⁴"Children's clinical hospital No 1", Yaroslavl, Russia;

¹⁵"Children's City Hospital of St. Olga", St. Petersburg, Russia;

¹⁶"Kemerovo regional clinical hospital", Kemerovo, Russia;

¹⁷GBUZ "Chelyabinsk regional children's clinical hospital", Chelyabinsk, Russia;

¹⁸"Russian national research medical University named after N. And. Pirogov" of rmph, Moscow, Russia

Contact Information: E-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com — Nikolay I. Kapranov, elenafpk@mail.ru — Elena I. Kondratyeva, kashirskayanj@mail.ru — Nataliya Yu. Kashirskaya, shaginyan@gamaleya.org — Igor A. Shaginyan, chernukha@gamaleya.org — Marina Yu. Chernukha

For citation: *Pediatrician*, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 80–96

Accepted: 11.01.2016

Abstract. The main causative agents of lung infection in patients with cystic fibrosis (CF) are *P. aeruginosa*, *S. aureus* and *H. influenzae*. In the last decade, gram-negative nonfermentative microorganisms (NFMO) — *Burkholderia cepacia* complex (*Bcc*), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* and non-tuberculous mycobacteria, fungi of the genus *Aspergillus* have acquired the clinical significance. It is found that the chronic lung infection in 2/3 of the cases caused by association of microorganisms. Among hospitalized patients, in contrast to outpatients, these associations are represented by two, three or more species of microorganisms. The associations of *P. aeruginosa*+*S. aureus* (18,2 %) and *P. aeruginosa*+*Bcc* (9,1 %) are the most common. Other representatives — *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia* and *A. baumannii* — is often identified in the associations of microorganisms. The focuses of chronic lung infections are formed in patients with increasing age. The dominant pathogens are *P. aeruginosa* and *S. aureus*. The methicillinresistant staphylococci and *P. aeruginosa* strains with a mucoid phenotype are of particular importance for cystic fibrosis patients. *Bcc* isolates from cystic fibrosis patients in Russia often belong to genomovar III A-B. *cenoecepacia*. The *Bcc* strains colonize the lower airways of patients with CF and are able for long-term persistence and transmission from patient to patient. The resistance to many antibiotics is the main feature of the *P. aeruginosa*, *S. aureus* and *Bcc* strains. The strains of microorganisms with atypical phenotype (small colony variants) are formed under the action of the antibiotic. Infections caused by *Bcc* and other NFMO are difficult to identify and we need to use a wide range of bacteriological, biochemical, molecular biological techniques and mass spectrometry.

Keywords: cystic fibrosis; chronic lung infection; *P. aeruginosa*; *S. aureus*; *Burkholderia cepacia* complex.

МИКРОБИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ. ВВЕДЕНИЕ

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей является ключевым признаком у больных муковисцидозом (МВ). Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей различных возрастных групп детей, больных МВ, исследователями различных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *H. influenzae*. Показано [9, 20], что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка. При анализе данных микробиологических исследований установлено, что условно-патогенные микроорганизмы выделяются у 61,9% детей в возрасте до 1 года, у 92,9% — в возрасте 1–4 года, у 93,8% — в возрасте 5–7 лет и в возрасте 8–14 и 15–18 у 100% детей. Это свидетельствует о том, что колонизация легких микроорганизмами больных МВ начинается фактически

с первых дней после рождения и достигает максимума уже к 5 годам жизни. При этом, если в группе детей до 1 года *S. aureus* выявляется только у 28,6% детей, а *P. aeruginosa* — у 19%, то в возрасте 5–7 лет золотистый стафилококк обнаружен у 87,5% детей, а *P. aeruginosa* — у 31,2% детей. Таким образом, в возрасте до 1 года более чем у 1/3 больных МВ нижние дыхательные пути еще не обсеменены микроорганизмами, в возрасте 1–4 лет нижние дыхательные пути обсеменены почти у всех больных (92,9%), а к 8–18 годам — у 100% больных. Хроническая стафилококковая, синегнойная или смешанная инфекция начинает диагностироваться у 25% детей уже в возрасте 1–4 года, в возрасте 5–7 лет — у 50% больных, в возрасте 8–14 лет — у 65% и к 18 годам — у 80% больных МВ [7, 10].

В последнее десятилетие очевидную клиническую значимость приобретают недостаточно изученные микроорганизмы — неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (НФМО) — *Burkholderia cepacia* complex (*Bcc*), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, нетуберкулезные микобактерии, грибы рода *Asper-*

gillus. При этом каждый патоген способен вызывать воспаление, которое может в той или иной степени привести к повреждению дыхательных путей, снижению легочной функции, ухудшению клинического статуса.

Согласно международным рекомендациям о хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, может свидетельствовать идентификация патогена не менее 2 раз за последние 6 месяцев. Аналогичными критериями можно руководствоваться при выявлении у больного в монокультуре *S. aureus* и *Bcc*, а также при смешанной инфекции. С практической точки зрения приемлемыми являются и критерии, предложенные Lee et al. (2003), согласно которым обнаружение патогена более чем в 50% образцов мокроты или смывов в течение предшествующих 12 месяцев может трактоваться как хроническая инфекция.

Установлено, что в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных, в отличие от амбулаторных больных, эти ассоциации представлены, как правило, не двумя, а тремя и более видами микроорганизмов. За рубежом [31, 35] эти показатели в два раза ниже — в 35% исследуемых образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) выявляют рост двух микроорганизмов и в 10% случаев ассоциации представлены тремя и более видами микроорганизмов. По данным российских авторов [7, 10], наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa*+*S. aureus* (18,2%), а также *P. aeruginosa*+*Bcc* (9,1%). В 18% случаев от больных в составе микробных ассоциаций выделяли одновременно *P. aeruginosa* мукоидный и немуконидный фенотипы. В составе ассоциаций, кроме *P. aeruginosa*, часто выделяли других представителей НФМО — *S. maltophilia*, *A. baumannii* [13, 26], что, вероятно, обусловлено тропизмом этих видов микроорганизмов к легочной ткани. Полученные данные послужили основанием для заключения, что для больных МВ характерным проявлением инфекционных осложнений является смешанная инфекция и что *Bcc* является типичным представителем госпитальной микрофлоры [7, 18].

Таким образом, при анализе микрофлоры детей, больных МВ, можно утверждать, что с увеличением возраста у больных формируются постоянные очаги хронической легочной инфекции, основными возбудителями которой являются *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Особенностью бактерий *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *Bcc* является устойчивость ко многим антибиотикам.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Микроорганизмы, инфицирующие больного МВ, определяют лечение, качество жизни, перспективы для трансплантации и общую выживаемость. Точная и своевременная идентификация возбудителей инфекций дыхательных путей имеет существенное значение для обеспечения своевременного начала лечения соответствующими антибиотиками с целью элиминации бактериальных патогенов и организации надлежащего инфекционного контроля для профилактики распространения патогенных микроорганизмов среди больных МВ.

Ниже приведены основные микробиологические характеристики доминирующих возбудителей хронической респираторной инфекции и представлен алгоритм ее микробиологической диагностики.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

В настоящее время род *Staphylococcus*, относящийся к семейству *Micrococcus*, включает 45 видов [35]. Вид *S. aureus* — золотистый стафилококк — является одним из значимых патогенов для пациентов с МВ. Он вызывает хроническую инфекцию легких, приобретаемую в обществе и во время лечения в госпитальных условиях [31].

Бактерии *S. aureus* представляют собой грамположительные неподвижные кокки, при микроскопии располагающиеся в виде характерных скоплений — гроздей. Стафилококки не образуют спор, но могут образовывать капсулы. У больных МВ могут выделяться 3 морфологических типа колоний — мукоидные, немуконидные и с SCV (small colony variants)-фенотипом [31]. SCV-фенотип представляет собой мелкие без гемолиза и пигмента медленно растущие колонии на 5% кровяном и шоколадном плотных агаризованных средах.

Особое значение для больных муковисцидозом имеют метициллинустойчивые стафилококки, которые обладают устойчивостью ко многим антибиотикам. Метициллинустойчивые (MRSA) стафилококки обнаруживаются во многих больницах большинства стран мира. MRSA распространяются от человека к человеку, обычно с рук медперсонала [8]. Однако могут встречаться и другие механизмы передачи, например воздушно-капельный. Некоторые штаммы являются чрезвычайно трансмиссивными, распространяясь внутри палат, между палатами и из больницы в больницу [8].

НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

Среди возбудителей хронической инфекции легких у больных МВ значимое место занимают

НФМО, общими признаками которых являются природная устойчивость ко многим антибиотикам, высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в больничных стационарах от больного к больному [11]. НФМО, наиболее часто вызывающие инфекции, принадлежат к нескольким родам и условно могут быть разделены на оксидазоположительные — роды *Pseudomonas* (кроме видов *P. luteola* и *P. oryzihabitans*), *Burkholderia*, *Moraxella*, *Chryseobacterium* и оксидазоотрицательные — роды *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Bordetella* (кроме *B. pertussis*, *B. avium*, *B. bronchiseptica*, *B. hinzii*) [16, 23, 32].

Большинство из упомянутых выше родов и видов НФМО обладают высокой степенью фенотипического и генотипического родства с бактериями рода *Pseudomonas*, и многие из них еще в 90-х годах прошлого века относились к данному роду. Все эти микроорганизмы могут быть выделены из окружающей среды, однако клинической значимостью характеризуются только отдельные виды некоторых родов.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Первоначальная классификация рода *Pseudomonas*, состоящего из пяти соответствующих rRNA-групп, подверглась радикальному пересмотру, закончившемуся изменением классификации многих видов рода *Pseudomonas* и объединением в отдельные роды. Эти роды включают *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Comamonas*, *Shewanella*, *Ralstonia*, *Methylobacterium*, *Sphingomonas*, *Acidovorax* и *Brevundimonas*. Род *Pseudomonas* (*sensu stricto*) включает соответствующую rRNA-группу 1 и объединяет 11 видов: *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. veronii*, *P. monteilii*, *P. stutzeri*, *P. mendocina*, *P. pseudoalcaligenes*, *P. alcaligenes*, *P. luteola*, *P. oryzihabitans*.

Псевдомонады являются аэробными неспорообразующими грамотрицательными палочками, которые могут быть прямыми или слегка изогнутыми. Они составляют от 1,5 до 5 мкм в длину и от 0,5 до 1,0 мкм в ширину и обладают строгим дыхательным метаболизмом с использованием кислорода как конечного акцептора электронов. Некоторые изоляты могут расти в анаэробных условиях с использованием нитратов или аргинина в качестве конечных акцепторов электронов. Псевдомонады подвижны благодаря присутствию одной или более полярных флагелл. Клинические изоляты являются оксидазоположительными (за исключением *P. luteola*, *P. oryzihabitans*) и каталазоположительными, а также растут на агаре Мак-Конки как лактозонегативные колонии [23].

Псевдомонады широко распространены в природе с преимущественным обитанием в окружающей среде, связанной с водой. Они обнаружены в воде, почве, на растениях, включая овощи и фрукты. Из-за их способности выживать в водной среде эти микроорганизмы, особенно *P. aeruginosa*, стали одной из основных проблем как возбудители госпитальных инфекций [23]. Бактерии *P. aeruginosa* являются ведущей причиной нозокомиальных инфекций дыхательного тракта. Особое значение имеют для больных МВ. Основную роль в патогенезе инфекции легких у больных МВ играет мукоидный фенотип *P. aeruginosa* и воспалительные реакции больного [4, 9, 31].

БАКТЕРИИ BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX (BCC)

Бактерии *Bcc* — это группа грамотрицательных, неспорообразующих бактерий. В мазках, окрашенных по Граму, эти микроорганизмы представляют собой полиморфные прямые грамотрицательные палочки размером 0,5–1,0 × 1,5–5 мкм. После культивирования на 5 % кровяном агаре при $t = 30^\circ\text{C}$ в течение 48 часов бактерии *Bcc* образуют серые гладкие колонии с ровными краями размером 1–2 мм с резким характерным запахом гнили. При наличии пигмента колонии могут быть окрашены в желтый цвет различной интенсивности. Вокруг колоний могут образовываться зоны гемолиза. На средах — Эндо и Мак-Конки колонии *Bcc* размером 1 мм окрашены в светло-розовый цвет (лактозонегативные).

В настоящее время вид *B. cepacia sensulato* включает 20 близкородственных видов (табл. 1).

Таблица 1

Представители *Burkholderia cepacia complex*

Современное наименование	Геномовар	Год (впервые выделен)
<i>B. cepacia sensu lato</i>		1992
<i>B. cepacia sensu stricto</i>	I	1992
<i>B. multivorans</i>	II	1997
<i>B. cenocepacia</i>	III	2003
<i>B. stabilis</i>	IV	2000
<i>B. vietnamiensis</i>	V	1995
<i>B. dolosa</i>	VI	2003
<i>B. ambifari</i>	VII	2001
<i>B. anthina</i>	VIII	2002
<i>B. pyrrocinia</i>	IX	1997
<i>B. ubonensis</i>	X	2008
<i>B. latens</i>	XI	2008
<i>B. diffusa</i>	XII	2008
<i>B. arboris</i>	XIII	2008
<i>B. seminalis</i>	XIV	2008
<i>B. metallica</i>	XV	2008
<i>B. contaminans</i>	XVI	2008
<i>B. lata</i>	XVII	2008
<i>B. pseudomultivorans</i>	XVIII	2014
<i>B. stagnalis</i>	XIX	2015
<i>B. territorii</i>	XX	2015

Все геномодары могут выделяться от больных муковисцидозом, однако преобладающим является геномодар III — *B. cenocepacia*, обнаруженный в 70% случаев инфекции, вызванной *Bcc* в Англии, Бельгии, США, Канаде [33].

В России от больных муковисцидозом, как и при исследовании образцов от больных с пневмонией в отделениях интенсивной терапии различных клиник города Москвы, также были выявлены бактерии *Bcc*, преимущественно принадлежащие к геномодару III *A-B. cenocepacia* [1, 4].

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИЙ *BCC* И ПАТОГЕНЕЗ ВЫЗВАННОЙ ИМИ ИНФЕКЦИИ

О колонизации легких *Bcc* у больных муковисцидозом впервые сообщено в начале 1970-х гг. [17]. Приблизительно у 20% больных, колонизированных *Bcc*, возникал так называемый «цепная синдром», характеризующийся некротизирующей пневмонией с лихорадкой, бактериемией, увеличением скорости оседания эритроцитов и лейкоцитозом, который приводил к быстрому летальному исходу. Было высказано предположение, что появление *Bcc* является основной причиной неблагоприятного исхода у больных МВ. В настоящее время установлено, что *Bcc* представляет особую опасность для больных МВ. Хроническая микробная колонизация основных дыхательных путей ведет к развитию легочной инфекции — основной причины заболеваемости и смертности у больных МВ. Установлено, что особенностью инфекции при МВ является персистенция ассоциаций микроорганизмов в 59,4% случаев. Особенностью персистенции штаммов *Bcc* является тяжелое течение в виде смешанной инфекции в ассоциации с бактериями *P. aeruginosa*. Бактерии *Bcc*, способные персистировать у больных МВ, характеризуются устойчивостью ко многим антибиотикам. Доказана длительная (до 1 года 5 мес.) персистенция штаммов *Bcc*, выделенных от одного больного, с помощью мониторинга микрофлоры нижних дыхательных путей. Штаммы *Bcc*, колонизируя нижние дыхательные пути больных МВ, способны длительно персистировать и передаваться от пациента к пациенту [3, 6, 7].

ДРУГИЕ, БОЛЕЕ РЕДКО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ВОЗБУДИТЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

Achromobacter xylosoxidans

A. xylosoxidans — оксидазо- и каталазоположительный грамотрицательный неферментирующий микроорганизм, способный вызывать оппортунистические инфекции. Обладает природной резистентностью ко многим антибиотикам.

В последнее время хроническая инфекция, вызванная *Achromobacter xylosoxidans*, у больных МВ встречается часто. Согласно полученным данным третий по частоте встречаемости из НФМО является *Achromobacter xylosoxidans*, который при исследовании образцов от больных детей за 2012–2013 гг. выделяли в 9% случаев [4].

Род *Acinetobacter*

Номенклатура видов *Acinetobacter* находится в процессе развития. В настоящее время получили наименование 7 видов. Для рутинных клинических целей в номенклатуре достигнут компромисс и организмы обозначаются как комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*. Большинство клинических лабораторий могут дифференцировать биовар *anitratatus* от биовара *lwoffii* на основе окисления глюкозы (*anitratatus*) или неокисления последней (*lwoffii*).

Подобно *P. aeruginosa*, бактерии рода *Acinetobacter* распространены в окружающей среде. У 25% здорового населения этим микроорганизмом колонизированы кожные покровы, а у 7% колонизирована глотка.

Виды *Acinetobacter* чаще всего вызывают внутрибольничную пневмонию. В больничном учреждении факторами риска для возникновения внутрибольничной пневмонии являются интубация, лечение антибиотиками, пребывание в палатах интенсивной терапии. Описан ряд инфекций, связанных с использованием медицинских приборов, например нозокомиальные менингиты. Чаще всего пневмонии как внутрибольничные инфекции возникали у больных раком и с травмами, а у ожоговых больных возникала раневая инфекция [11].

Stenotrophomonas maltophilia

Этот микроорганизм, ранее обозначавшийся как *Pseudomonas maltophilia* (до 1988), позднее *Xanthomonas maltophilia* (1995–1997), является распространенным комменсалом, легко выделяемым из воды, почвы и сточных вод. Значимость этого микроорганизма при выделении не всегда ясна и может зависеть от наличия факторов риска. Так, в одном исследовании, проведенном в общем госпитале в 1979 г., показано, что только 6 (4,6%) из 128 изолятов оказались клинически значимыми, то есть вызывали внутрибольничную инфекцию (ВБИ). С другой стороны, исследования в раковом центре показали, что ВБИ вызывали 114 (48%) из 237 изолятов. *S. maltophilia* наиболее часто связана с пневмонией, особенно у больных с МВ, но может также вызывать широкий круг других ВБИ. Наибольшее число инфекций встречается

ся в больничных учреждениях, где факторы риска включают злокачественные опухоли, использование центральных венозных катетеров и лечение антибиотиками. В исследовании 91 случая бактериемий, вызванных *S. maltophilia*, у 78% больных были злокачественные опухоли, а источником инфекции был центральный венозный катетер. Показатель смертности от ВБИ в данном исследовании составил 38%.

Недавно описаны несколько необычных проявлений инфекции, вызванной *S. maltophilia*. Так, в сообщении о 114 инфекциях из ракового центра у 17 больных наблюдали инфекции слизистой оболочки и кожных покровов и/или инфекции мягкой ткани, 6 имели метастатические целлюлиты, представлявшие собой кожные узлы с окружающими целлюлитами и 1 — повреждение в виде гангренозной эктимы.

Каждый из рассматриваемых нами НФМО микроорганизмов способен вызывать развитие хронической пневмонии у больных с МВ, исход которой, как правило, неблагоприятен для больного [11].

МИКОБАКТЕРИИ, НЕ ПРИНАДЛЕЖАЩИЕ К ВИДУ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

В последние годы возросло количество случаев инфицирования больных муковисцидозом микобактериями, не относящимися к виду *M. tuberculosis* (*Nontuberculous mycobacteria* (NTM)). Из мокроты пациентов выделяли *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* [22]. Среди пациентов в США бактерии NTM идентифицировали в 12,5% случаях, причем наиболее часто выделяли *Mycobacterium avium complex* (MAC). На втором месте по частоте высева были *Mycobacterium abscessus* [28]. Особенностью культивирования микобактерий является длительный период роста на питательной среде Левенштейна-Йенсена. Кроме того, у больных муковисцидозом образцы мокроты контаминированы *P. aeruginosa* и другими микроорганизмами. Рекомендуется обрабатывать образцы мокроты от больных муковисцидозом для устранения контаминации перед посевом 0,25% N-ацетил-L-цистеином и 1% гидроксидом натрия (NALC-NaOH), а затем добавлять 5% *oxalic acid* (OXA). Особое значение для идентификации и типирования этих микроорганизмов имеют молекулярно-генетические методы (ПЦР, мультилокусное секвенирование, секвенирование генома). Для точной постановки диагноза необходимо выделение культуры микобактерий и дальнейшее генетическое типирование с использованием молекулярно-генетических методов [19].

АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

Использование анаэробных культуральных методик указывает на обнаружение в дыхательных путях больных МВ большого числа анаэробов [4, 36]. В исследовании М.М. Tunney et al. анаэробные бактерии, прежде всего *Prevotella*, *Veillonella*, *Propionibacterium* и *Actinomyces*, были изолированы в 64% образцов мокроты у пациентов с МВ. Колонизация *P. aeruginosa* достоверно повышает вероятность присутствия анаэробов в мокроте. Сходные анаэробные штаммы были обнаружены в бронхоальвеолярной жидкости у детей с МВ. В двух исследованиях показано, что микроорганизмы из рода *Prevotella* особенно часто встречаются у больных МВ [36]. Более того, высказывается предположение об их провоспалительном действии, что подтверждается резким увеличением концентрации данных микроорганизмов в период обострения. Тем не менее точно определить клиническое значение этих бактерий на сегодня не представляется возможным.

АЛГОРИТМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

- Идентификация возбудителей хронической респираторной инфекции является важнейшим звеном в прогнозе жизнедеятельности больного МВ, в связи с этим в настоящее время в лабораторной диагностике используются современные микробиологические, молекулярно-генетические и молекулярно-биологические методы.
- Правильная микробиологическая диагностика мокроты больных МВ представляет трудности, так как микробная флора дыхательных путей у таких больных представлена часто ассоциациями, а некоторые микроорганизмы проявляют атипичные для своего вида фенотипические свойства, например ауксотрофные *P. aeruginosa* и SCV *S. aureus*. Разработанный нами алгоритм микробиологической диагностики хронической респираторной инфекции включает несколько этапов, позволяющих рационально и максимально достоверно провести диагностику смешанной хронической инфекции легких.

Материалом при исследовании нижних дыхательных путей у больных МВ являются мокрота при кашле, мазок из зева после кашля, ларингеальный или назофарингеальный аспират, индуцированная гипертоническим раствором мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, материал щеточной биопсии при бронхоскопии.

По данным Equi et al., чувствительность и специфичность результатов посевов мазка из зева после кашля по сравнению с результатами посевов спон-

танной мокроты составляет 34 и 100% соответственно. Чувствительность показывает процент положительного результата, полученного методом посева мазка из зева, по сравнению с положительным результатом, полученным при посеве мокроты. Специфичность показывает процент отрицательного результата, полученного методом посева мазка из зева, по сравнению с отрицательным результатом, полученным при посеве мокроты [4].

Установлено, что любая задержка, в частности хранение при комнатной температуре (20–25 °C), приводит к увеличению количества быстро растущих бактерий, что может привести к угнетению роста истинных патогенов, и, наоборот, хранение в холодильнике (4 °C) может привести к гибели термочувствительных патогенных микроорганизмов.

Перед посевом мокроту предварительно отмывают в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия и гомогенизируют механическим перемешиванием в течение 10 мин стерильными микробиологическими бусами или химическими методами — обработка дитиотрейтолом.

Обязательным для установления диагноза хронической инфекции, вызванной ассоциацией возбудителей, является неоднократное в течение 6 месяцев выделение чистой культуры микроорганизмов, так называемый «золотой стандарт». Поэтому посев мокроты осуществляют на универсальные среды — 5% кровяной и шоколадный агары с наложением на поверхность дисков с гентамицином и оптохином для выявления *Haemophilus influenza* и *Streptococcus pneumoniae* и селективные среды для выделения *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Bcc*, *Candida spp.*, *Enterobacteriaceae* и НФМО (ЖСА, цетримидный агар, ВКСА, Сабуро, Эндо).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Идентификация золотистого стафилококка

Идентификацию стафилококков проводят на селективной среде — желточно-солевом агаре (ЖСА). На основании фенотипических свойств — наличия пигмента и лецитиназной активности штаммы стафилококков относят к виду *S. aureus*. Для подтверждения принадлежности стафилококка к виду *S. aureus* также необходимо использовать тест на коагулазу. Лецитиназоположительные стафилококки, характеризующиеся положительным тестом на коагулазу, относят к виду *S. aureus*.

У больных МВ встречаются атипичные формы золотистого стафилококка, которые трудно выделять и идентифицировать общепринятыми методами, благодаря их замедленному росту и нетипичным для стафилококков свойствам. Такие

атипичные формы называют штаммами с фенотипом мелких колоний (SCV). Бактерии медленно растут, в результате через 48 часов роста формируются очень маленькие без пигмента и гемолиза колонии, имеющие fried-egg-фенотип («яичницы глазуньи») или точечный фенотип, редко — мукоидный фенотип. SCV-стафилококки имеют также другие атипичные, нехарактерные для метаболически нормальных стафилококков, свойства. Могут быть лецитиназоотрицательными, слабо коагулазоположительными, характеризоваться отсутствием фермента маннитола, аукоотрофными по гемину, тимидину и менадиону и характеризоваться возможностью возврата в родительскую форму. Часто ассоциируются с персистентной инфекцией и обладают резистентностью к антибиотикам [11].

По данным Gómez-González et al., распространенность SCVs *S. aureus* в клинических экзemplарах составляет приблизительно 1%, а среди больных муковисцидозом — до 17%. SCV *S. aureus* может часто высеваться от пациентов, которые получали гентамицин или другие аминогликозиды [16].

Лабораторная диагностика, определение чувствительности к антибиотикам атипичных форм золотистого стафилококка может иметь существенное значение для выбора тактики антимикробной терапии стафилококковой инфекции у больных МВ.

В результате проведенных исследований было выявлено 12 штаммов SCV [4]. При этом в 6 случаях наблюдали смешанную инфекцию с *Pseudomonas aeruginosa*. Четыре из выделенных штаммов были резистентными более чем к трем группам антибиотиков, у двух из которых выявлен ген *MecA*. Поэтому при выделении штаммов с SCV-фенотипом необходимо подтвердить принадлежность к виду *S. aureus* с использованием молекулярно-генетических методов (ПЦР, MLST) и исследовать их на антибиотикочувствительность.

При исследовании антибиотикочувствительности 208 штаммов стафилококков диско-диффузионным методом или с помощью АТВ-стрипов (BioMérieux) было показано [4], что 31 (15%) штамм устойчив к оксациллину. Пятнадцать из этих штаммов были коагулазоположительными, что позволило, учитывая также пигментообразование и лецитиназную активность, отнести их к MRSA, а остальные 16 штаммов — к метициллинрезистентным коагулазоотрицательным стафилококкам (KOC).

Для определения устойчивости стафилококков к метициллину обычно используют диско-диффузионный метод [8]. Применяют диски с оксациллином (1 мкг), так как оксациллин является наиболее стабильным антибиотиком при хранении. Идентифи-

кацию осуществляют в условиях, способствующих экспрессии устойчивости, а именно на среде Мюллера–Хинтона с добавлением 4% NaCl, инкубируя чашки Петри в течение 24 часов при 37 °С. Некоторые исследователи предлагают проводить инкубацию в течение 48 часов при 30 °С [8].

В связи с имеющейся гетерогенностью устойчивости к метициллину ряд исследователей рекомендуют проведение идентификации гена *mecA* молекулярно-генетическими методами с использованием ДНК-зондов или амплификацией гена в ПЦР.

При выявлении у стафилококков устойчивости к метициллину диско-диффузионным методом и идентификации гена *mecA* генетическими методами такие штаммы рекомендуется далее тестировать на устойчивость к ванкомицину, так как большинство VISA и гетеро-VRSA обычно устойчивы к метициллину.

Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) установил, что стафилококки, у которых рост ингибируется 4 и менее мкг/мл ванкомицина, являются чувствительными, 8–16 мкг/мл — умеренно устойчивыми и 32 и более мкг/мл — резистентными. В соответствии с этими показателями в литературе умеренно устойчивые к ванкомицину штаммы *S. aureus* (MIC ванкомицина = 8 мкг/мл) обозначают VISA, а резистентные (MIC = 32 и более мкг/мл) — VRSA.

Большинство VISA-изолятов первоначально выглядят в виде смешанной популяции, состоящей из различных по морфологии и пигменту колоний. Преобладают большие кремового цвета колонии и маленькие колонии серого цвета. Однако при тестировании различных по морфологии и цвету колоний на устойчивость к ванкомицину они демонстрируют идентичные профили антибиотикограмм и ДНК при тестировании с помощью пульс-электрофореза.

Так как способность формирования биопленок является свойством штаммов, способных вызывать хроническую инфекцию, оптимальным для полной характеристики штаммов является определение способности к формированию биопленок штаммами золотистого стафилококка. Было изучено формирование биопленок у 106 штаммов стафилококков, выделенных от больных МВ [4]. Из 106 изученных штаммов у 16 (16,9%) наблюдали выраженную способность к формированию биопленки, у 54 (57,2%) — умеренную, у 36 штаммов (38%) — низкую.

Таким образом, для точной идентификации видов стафилококков необходимо использовать комплекс бактериологических, биохимических, молекулярно-генетических методов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Идентификация *Pseudomonas aeruginosa*

Род *Pseudomonas* (*sensu stricto*) включает 11 видов. Для больных муковисцидозом наиболее значимым является *Pseudomonas aeruginosa*.

Типичные изоляты синегнойной палочки идентифицируют по таким свойствам, как пигментобразование, положительный тест на оксидазу, рост при 42 °С, характерный земляничный запах, рост на цетримидном агаре. При этом от больных МВ с хронической синегнойной инфекцией часто изолируют атипичные формы *P. aeruginosa*, которые трудно идентифицировать без применения молекулярно-генетических методов (ПЦР) [29].

Псевдомонады хорошо растут на стандартных лабораторных средах, таких как триптиказный соевый агар с 5% бараньей кровью или шоколадный агар. Подобная среда может быть использована для выделения микроорганизмов из клинических проб, например цереброспинальной жидкости, тканевой жидкости или жидкости после перитонеального диализа, когда наиболее вероятным является выделение смешанной флоры. С целью выделения *P. aeruginosa* из образцов, содержащих смешанную флору, используются селективные среды. Агар Мак-Конки — наиболее часто используемая селективная среда для выделения большинства псевдомонад, включая мукоидные штаммы *P. aeruginosa* от больных муковисцидозом. Селективные среды, содержащие селективные агенты, такие как цетримид, ацетамид, нитрофурантоин и 9-хлор-9-[4-(диэтиламино) фенил]-9, 10-дигидро-10-фенилакридингидрохлорид (С390) также могут быть использованы для изоляции *P. aeruginosa* из клинических образцов и образцов окружающей среды [4, 36].

Большинство изолятов *P. aeruginosa* легко распознаются на первичной питательной среде на основе морфологических характеристик колоний, продукции диффундирующего пигмента, а также характерного запаха культуры «земляничного мыла» или, как его характеризуют зарубежные микробиологи, запаха «винограда или зерна тако». Колонии обычно имеют плоскую поверхность и склонность к ползучему росту, неровные края и металлический блеск, который часто связан с аутолизом колоний. Существуют и другие виды колоний, включающие гладкие, колиформные колонии, а также слизистые, карликовые и мукоидные формы. Мукоидный вариант колоний преобладает в образцах из респираторного тракта больных муковисцидозом. *P. aeruginosa* продуцирует целый ряд водорастворимых пигментов. Когда пиовердин сочетается с голубым водораство-

римым пигментом феназином, пиоцианин приобретает светло-зеленый цвет. Этот микроорганизм также может продуцировать один из двух водорастворимых пигментов: пиорубрин (красный) или пиомеланин (коричневый или черно-коричневый). Идентификация *P. aeruginosa* может быть подтверждена на основе положительного теста на оксидазу. Могут также встречаться беспигментные штаммы *P. aeruginosa*, очень часто это штаммы с повышенным содержанием мукоида, выделенные из секрета респираторного тракта больных муковисцидозом. На практике обнаружение мукоидных штаммов, представляющих собой грамотрицательные неферментирующие глюкозу палочки, выделенных из образцов респираторного тракта больных муковисцидозом, является достаточным для идентификации микроорганизма как *P. aeruginosa*. Однако если выделяется беспигментный штамм, необходимо проследить основные биохимические характеристики, включая рост при 42 °С, гидролиз ацетамида, редукцию нитратов с образованием нитрогенного газа.

Значимым признаком для *P. aeruginosa*, как и для остальных представителей неферментирующих бактерий, является природная устойчивость к многим антибиотикам, что, вероятно, обусловлено, с одной стороны, тем, что для многих микроорганизмов основной экологической нишей является почва, а среди почвенных микроорганизмов известно достаточное число штаммов — продуцентов антибиотиков, а с другой — многообразием у этих представителей различных внехромосомных элементов (плазмид, бактериофагов), способных нести в составе генома детерминанты лекарственной устойчивости.

Исследование чувствительности штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от больных муковисцидозом, с помощью тест-системы АТВ и диско-диффузионным методом показало, что 100% штаммов *P. aeruginosa* были чувствительны к колистину, 85,5% — к цефтазидиму, 82% — к меропинему, 71% к имипенему, азлоциллину, левофлоксацину и тобрамицину, 75% — к офлоксацину и ципрофлоксацину, 97% — пиперациллин + тазобактам, 92% — пиперациллину.

82% штаммов *P. aeruginosa* были устойчивы к ампициллину — сульбактаму, 79% — к ко-тримоксазолу, 79% — к цефотаксиму, 62,5% — к цефтриаксону и 83% — к левомецитину.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ БАКТЕРИЙ ВСС

Идентификация бактерий комплекса *Bcc* является многоэтапной и единственной в практике, где необходима комбинация фенотипических и генотипических методов, т.е. использование полифазного

таксономического подхода. На 1-м этапе для выделения *Bcc* из образца осуществляют посев на селективную среду. Для выделения бактерий комплекса *Bcc* из мокроты больных муковисцидозом наиболее оптимальной является BCSA-агар (*Burkholderia cepacia* selective agar), содержащий 1% лактозы, 1% сахарозы на обогащенной основе казеина и дрожжевого экстракта с добавлением 600 мкг/мл полимиксина В, 10 мкг/мл гентамицина и 2,5 мкг/мл ванкомицина. На этой среде растут преимущественно бактерии комплекса *Bcc*, но наряду с ними могут расти *B. gladioli*, виды *Ralstonia* и *S. maltophilia*.

После выделения бактерий на селективной среде необходимо осуществить их идентификацию с помощью молекулярно-генетических методов. Могут использоваться и другие дополнительные тесты: определение гемолитической, протеазной активности, способности образования биопленки. На современном этапе для типирования используется метод мультилокусного секвенирования и секвенирование генома [3, 4, 6, 7].

УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Из анализа антибиотикограмм штаммов *Bcc* [5], выделенных от 67 больных детей от 5 до 17 лет и от 38 взрослых больных, в процессе динамического наблюдения выявлено, что все штаммы являются мультирезистентными. Установлено, что абсолютно все штаммы резистентны к амикацину, гентамицину, тобрамицину и имипенему. К ко-тримоксазолу резистентны 88,6%, к хлорамфениколу — 58,7%, к цефепиму — 80,8%, к цефоперазону — 76,5%, к ципрофлоксацину — 85,5%, к цефтриаксону — 60,8%. Низкий процент резистентности был выявлен по отношению к меропенему и цефтазидиму — 14,1 и 17,9% соответственно. 71,8% штаммов были чувствительны к цефтазидиму, 56,4% — к меропенему. 90,9% штаммов *Bcc* были чувствительны к комбинированному антибиотику пиперациллин-тазобактаму. При исследовании чувствительности к антимикробным препаратам также установлено, что все штаммы полирезистентны к 5 антибиотикам: имипенему, котримазолу, тобрамицину, гентамицину и амикацину, что может свидетельствовать об их госпитальном происхождении. Таким образом, можно сделать заключение, что в процессе лечения штаммы приобретают устойчивость к антимикробным препаратам, что делает возможным длительную персистенцию микроорганизма и препятствует эрадикации возбудителя. Надо отметить, что данные антибиотикограмм, полученные в результате исследования *in vitro*, могут не отражать «истинную» чувствительность возбудителя в условиях *in vivo*. Тест определения антибио-

тикочувствительности может зависеть как от свойств самого возбудителя, в том числе и от способности образовывать биопленку, так и от условий его культивирования. Зарубежными авторами было показано, что при исследовании 101 образца мокроты из каждого образца было выделено по 4 морфотипа колоний одного генотипа *P. aeruginosa* [15]. Среди одного морфотипа практически каждая колония имела антибиотикограмму, отличную от других колоний одного морфотипа. 48 колоний *P. aeruginosa*, выделенных из одного образца мокроты, имели различные антибиотикограммы. Однако приведенные выше данные не отрицают, а подтверждают необходимость постоянного мониторинга антибиотикочувствительности штаммов микроорганизмов у больных МВ.

Точная идентификация НФМО от больных МВ является наиболее сложной задачей. Очень часто нетипичные по фенотипическим свойствам микроорганизмы ошибочно могут диагностироваться как другие виды микроорганизмов. Ложная идентификация *P. aeruginosa* или *Bcc* может иметь нежелательные последствия, ведущие к выбору неправильной терапии и изоляции пациентов.

Например, в проведенном исследовании 2 штамма атипичной *P. aeruginosa* и 2 штамма *A. xylosoxidans* были неправильно идентифицированы API 20NE как *Bcc*, 12 штаммов *Bcc* биохимическими тестами (LaChema) были неправильно идентифицированы как другие НФМО [4]. Около 3,4% штаммов биохимическими тестами не удалось идентифицировать вообще. Для окончательной точной идентификации были использованы молекулярно-генетические методы.

Kiska et al. показали в своей работе, что точность идентификации НФМО 4 различных коммерческих тест-систем составляет 57–80%, а точность идентификации *Bcc* — 43–86%. При этом все тесты идентифицировали НФМО, не являющиеся *Bcc*, как *Bcc* [24].

В связи с этим методы, основанные на ПЦР, в частности real-time ПЦР, могут быть незаменимы в сложных ситуациях.

Для точной идентификации *Bcc* необходимо соблюдать следующую схему:

- 1) посев мокроты на 5% кровяной агар, BCSA с дальнейшим выделением чистой культуры;
- 2) исследование чистой культуры молекулярно-генетическими методами: ПЦР на ген *recA* [1];
- 3) исследование мокроты молекулярно-генетическими методами [2].

ИДЕНТИФИКАЦИЯ *ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS*

A. xylosoxidans — оппортунистический патоген, оксидазо- и каталазоположительный грамотрицательный неферментирующий микроорганизм. Об-

ладает природной резистентностью ко многим антибиотикам.

В последнее время хроническую инфекцию, вызванную *A. xylosoxidans*, ложно диагностируют как *Bcc* в связи с фенотипическим сходством с *Bcc* при культивировании на 5% кровяном агаре и ростом на BCSA — селективной для *Bcc* среде. Для подтверждения принадлежности бактерии к виду *A. xylosoxidans* необходимо использовать тест-системы API 20 NE (BioMerieux) и ПЦР для выявления локуса в 16S рДНК со специфическими праймерами AX-F1 и AX-B1 [25].

ИДЕНТИФИКАЦИЯ АНАЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

В результате процессов в легких при МВ, приводящих к нарушению мукоцилиарного очищения, нарушается газообмен в легких и могут создаваться анаэробные условия, что способствует возникновению анаэробной инфекции. Исследования показали [4], что причиной легочной инфекции могут быть также анаэробные микроорганизмы. У 2 детей классические бактериологические методы не позволили идентифицировать возбудителя легочной инфекции. При исследовании мокроты с помощью real-time ПЦР были выявлены анаэробные микроорганизмы. Для выращивания и идентификации анаэробов необходимы специальные анаэробные условия (анаэроустат). При отсутствии анаэроуста методом выбора является ПЦР real-time, при использовании которой идентификация анаэробов возможна непосредственно в мокроте.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ. ИСТОЧНИК ИНФЕКЦИИ

Около 40% здоровых людей являются носителями *S. aureus* на передней поверхности носовых ходов и на коже. В связи с этим важным источником хронической инфекции, вызванной золотистым стафилококком, могут быть здоровые лица, включая медперсонал, членов семей больных муковисцидозом и лица, с которыми общается больной муковисцидозом. Источником инфекции может быть также воздух медицинских палат, жилых комнат, в которых может циркулировать *S. aureus*. Особую опасность представляют метициллинустойчивые штаммы золотистого стафилококка (MRSA), которые, с одной стороны, свидетельствуют о приобретении больными таких штаммов, вероятнее всего, в больнице, а с другой — определяют проблему выбора антимикробных препаратов для лечения хронической инфекции, так как MRSA, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам (28). Сообщается о возможности передачи MRSA пациентам с муковисцидозом от лиц без муковисцидоза (например,

медперсонала, родственников) или других пациентов с муковисцидозом. По данным российских исследователей [4], среди штаммов *S. aureus*, выделенных из мокроты больных с муковисцидозом, доля MRSA составляет около 20%. Предварительные результаты молекулярно-генетического типирования свидетельствуют о том, что определенная часть штаммов MRSA является внутрибольничными штаммами, тогда как другие, вероятно, имеют внегоспитальное происхождение. Инфицирование внутрибольничными штаммами свидетельствует о том, что госпитализация, хирургические вмешательства, использование катетеров могут быть факторами риска развития хронической респираторной инфекции у больных муковисцидозом.

P. aeruginosa также присутствует на коже 10–20% здоровых носителей, которые могут быть источником хронической инфекции у больных МВ, вызванной данным микроорганизмом [12, 14, 21]. Однако не исключается и возможность заражения больного в результате контактов с растениями и плодами, которые могут быть колонизированы синегнойной палочкой. Загрязненные водные источники, сточная система стационаров (раковины, туалеты, душевые), медицинские устройства, содержащие воду, могут быть резервуарами *P. aeruginosa* и приводить к инфицированию легких больных МВ. Установленная в некоторых исследованиях идентичность штаммов в водопроводной воде и у больных подтверждает возможность передачи бактерий из водопровода пациентам и наоборот. В стационарах не исключается роль рук медицинского персонала, а также воздуха палат в колонизации легких больных МВ [27, 30, 34, 37]. Таким образом, инфицирование *P. aeruginosa* происходит как прямым, так и непрямым контактным и воздушно-капельным путем. Госпитализация, контакты с больными МВ, инфицированными *P. aeruginosa*, медицинское оборудование, контаминированное *P. aeruginosa*, создают возможности для инфицирования больных МВ. В воде, как и во многих растворах, применяемых в медицине, *P. aeruginosa* может сохраняться до 1 года при комнатной температуре. Вода в бассейнах, загрязненная возбудителем, является идеальной средой для размножения *P. aeruginosa* и источником заражения. При молекулярно-генетическом типировании *P. aeruginosa* выявлены как достаточно значительные идентичные геногруппы, так и отдельные генотипы штаммов *P. aeruginosa*, что свидетельствует о разнообразии источников заражения больных, в том числе в госпитальных условиях.

Бактерии *Bcc*, насчитывающие в настоящее время 20 видов, обитают в почве и растениях. Они вызывают заболевание — гниль у лука. Их распростра-

нение во внешней среде, связанной с обитанием человека, остается недостаточно изученным. Бактерии *Bcc* иногда выявляют в клиниках у больных с раневой инфекцией, но определенную тропность они имеют у больных МВ и выделяются от больных с хронической инфекцией в 3–5% случаев, а в нашей стране он выше и у госпитализированных больных составляет 55%. По результатам многолетних исследований в отделении педиатрии РДКБ можно полагать, что передача *B. ceracia* в стационаре осуществляется от пациента к пациенту и хроническая инфекция, вызванная данным возбудителем, является типичной внутрибольничной инфекцией, в связи с тем, что в стационаре постоянно выявляется один генотип и прослеживается клональность штамма *B. ceracia* — геномодар 3А [3, 6, 10].

В целом выявление источников, путей передачи и резервуаров инфекции представляет собой трудную задачу, так как требует проведения постоянного мониторинга, требующего высокой квалификации микробиологов, эпидемиологов и лечащих врачей. Однако наиболее вероятными источниками инфекции являются пациенты с выраженной хронической инфекцией, особенно смешанной, вызванной несколькими видами микроорганизмов (перекрестная инфекция), контакты больных МВ со здоровыми носителями *S. aureus*, *P. aeruginosa*, и здесь наиболее значимыми и опасными являются носители среди медперсонала и родственников, с которыми постоянно контактируют больные, а также воздух и предметы окружающей среды, которые могут быть обсеменены микроорганизмами постоянно или временно. Вероятность передачи инфекции повышается со временем пребывания больного в стационаре, где находятся другие пациенты с хронической инфекцией, в связи с этим оптимальным является лечение таких больных в индивидуальных палатах и амбулаторно с разделением по времени приема согласно виду микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей.

ПРОФИЛАКТИКА

Учитывая столь высокую чувствительность к колонизации микроорганизмами и дальнейшее развитие хронической инфекции легочной ткани больных МВ, а также то, что основные возбудители (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. ceracia*) распространены в любом объекте внешней среды, всем больным МВ необходимо находиться в такой внешней среде, которая может постоянно подвергаться постоянной дезинфекции и дезактивации. Больные МВ должны быть ограничены в общении с большими контингентами людей, в связи с тем что 40% из них являются носителями золотистого стафилококка, а 10–20% — синегнойной палочки. При лечении

в стационаре во время обострения основного заболевания необходимо знать микробиологический статус больного (возбудителей хронической инфекции) и в соответствии с ним помещать в палату (при отсутствии индивидуальных палат) с пациентами, имеющими аналогичный микробиологический статус. Не должно допускаться размещение больных МВ в совместные палаты с хронической инфекцией легких, вызванной возбудителями разных видов. В этом случае возможно заражение больных от пациента к пациенту и развитие у них смешанной инфекции, которая имеет более тяжелое клиническое течение, чем моноинфекция. Одним из важнейших условий более благоприятного течения основного заболевания является его ранняя диагностика и проведение мероприятий, направленных на как можно более позднюю колонизацию легочной ткани возбудителями, вызывающими хроническую инфекцию. Выполнение условий, перечисленных выше, может способствовать увеличению продолжительности жизни больных МВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Г.В., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. Идентификация бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* с помощью ПЦР // Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ее применение в бактериологии: учебно-методическое пособие для врачей-бактериологов / под ред. А.Л. Гинцбурга, Ю.М. Романовой. – М., 2006. – С. 117–26. [Alekseeva GV, Chernuha MJ, Shaginjan IA. Identification of bacteria of the *Burkholderia cepacia* complex using PCR. In: Polymerase chain reaction (PCR) and its primenienie in bacteriology: Educational-methodical manual for doctors bacteriologic. Ed by A.L. Gincburga, Ju.M. Romanovoj. Moscow; 2006:117-26. (In Russ).]
2. Воронина О.Л., Кунда М.С., Аксенова Е.И., и др. Экспресс-диагностика микроорганизмов, поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 11. – С. 53–8. [Voronina OL, Kunda MS, Aksenova EI, et al. Rapid diagnosis of microorganisms affecting the respiratory tract of patients with cystic fibrosis. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2013; (11):53-8. (In Russ).]
3. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., и др. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации // Мол. генетика. – 2013. – № 2. – С. 22–30. [Voronina OL, Chernuha MJ, Shaginjan IA, et al. Characterization of genotypes of strains of *Burkholderia cepacia* complex isolated from patients in hospitals of Russian Federation. *Mol genetika*. 2013;(2):22-30. (In Russ).]
4. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 276–90. [Chernuha MJ, Avetisjan LR, Shaginjan IA, et al. Algorithm for microbiological diagnosis of chronic lung infection in cystic fibrosis patients. *Klin Mikrobiol Antimikrob. Himoter*. 2014;16(4):276-90. (In Russ).]
5. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., и др. Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от больных муковисцидозом // Педиатрия. – 2014. – Т. 93. – № 4. – С. 24–31. [Chernuha MJ, Avetisjan LR, Shaginjan IA, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of strains of the bacterium *Burkholderia cepacia* complex isolated from cystic fibrosis patients. *Pediatrija*. 2014;93(4):24-31. (In Russ).]
6. Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Шагинян И.А., и др. Исследование вирулентных свойств госпитальных штаммов бактерий комплекса *B. Cepacia*, выделенных в стационарах города Москвы // ЖМЭИ. – 2005. – Т. 6. – С. 46–51. [Chernuha MJ, Alekseeva GV, Shaginjan IA, et al. Study of virulent properties of hospital strains of bacteria of the *B. Cepacia* complex, isolated in hospitals of Moscow // *J of Microbiol Epidemiol and Immunobiol*. 2005;6:46-51. (In Russ).]
7. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., и др. Персистенция *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом. ЖМЭИ. – 2012. – № 4. – С. 93–8. (Chernuha MJ, Shaginjan IA, Kapranov NI, et al. Persistence of *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis patients // *J of Microbiol Epidemiol and Immunobiol*. 2012;(4):93-8. In Russ).]
8. Шагинян И.А., Дмитренко О.А. Молекулярная эпидемиология внутрибольничных инфекций, вызываемых метициллинустойчивыми стафилококками // ЖМЭИ. – 2003. – № 3. – С. 99–109. [Shaginjan IA, Dmitrenko OA. Molecular epidemiology of nosocomial infections caused by staphylococci methicillinsusceptible // *J of Microbiol Epidemiol and Immunobiol*. 2003;(3):99-109. (In Russ).]
9. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом // ЖМЭИ. – 2010. – № 1. – С. 15–20. [Shaginjan IA, Kapranov NI, Chernuha MJ, et al. Microbial landscape of the lower respiratory tract in different age groups of children with cystic fibrosis. *J of Microbiol Epidemiol and Immunobiol*. 2010;(1): 15–20. (In Russ).]
10. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., и др. Особенности микрофлоры нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей больных муковисцидозом // Сборник «Муковисцидоз в России». – Ярославль, 2011. – С. 64–71. [Shaginjan IA, Kapranov NI, Chernuha MJ, et al. Microflora of the lower respiratory tract in different age groups of

- children with cystic fibrosis. In: Mukoviscidoz v Rossii. Jaroslavl'; 2011:64-71. (In Russ.)]
11. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2005. – Т. 7. – № 3. – С. 271–285. [Shaginjan IA, Chernuha MJ. Nonfermentative gram-negative bacteria in the etiology of nosocomial infections: clinical, microbiological and epidemiological features. *Klin Mikrobiol Antimikrob Himoter.* 2005;7(3):271-85. (In Russ.)]
 12. Cheng K, Smith RL, Govan JR, et al. Spread of beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. *Lancet.* 1996;348(9028):639-42. doi: 10.1016/s0140-6736(96)05169-0.
 13. Demco CA, Stern RC, Doershuk CF. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25(5):304-8. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199805)25:5<304::aid-ppul3>3.0.co;2-i.
 14. Doring G, Jansen S, Noll J, et al. Distribution and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in a hospital ward. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21(2):90-100. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199602)21:2<90::aid-ppul5>3.0.co;2-t.
 15. Foweraker JE, Laughton CR, Brown DFJ, Bilton D. Phenotypic variability of *Pseudomonas aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chem.* 2005; 55(6): 921-7. doi: 10.1093/jac/dki146.
 16. Gilligan PH, Lum G, Vandamme PAR, Whittier S. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, *Pandorea*, and *Acidovorax*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003.
 17. Gold R, Jin E, Levison H, Isles A, Fleming PC. Ceftazidime alone and in combination in patients with cystic fibrosis: lack of efficacy in treatment of severe respiratory infections caused by *Pseudomonas cepacia*. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12(Suppl A): 331-6. doi: 10.1093/jac/12.suppl_a.331.
 18. Govan JRW, Baklandreau J, Vandamme P. *Burkholderia cepacia* – Friend and Foe. *ASM News.* 2000; 66: 124-5.
 19. Group, Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working. Laboratory standards for processing microbiological samples from people with cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group, September 2010.
 20. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Microbes and outcomes in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:1-70.
 21. Jones AM, Govan JRW, Doherty CJ, et al. Identification of airborne dissemination of epidemic multiresistant strains of *P. aeruginosa* at a CF centre during a crossinfection outbreak. *Thorax.* 2003;58(6):525-7. doi: 10.1136/thorax.58.6.525.
 22. Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR, et al. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1992;102(1):70-5. doi: 10.1378/chest.102.1.70.
 23. Kiska DL, Gilligan PH. *Pseudomonas*. In: Murray P.R., Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003.
 24. Kiska DL, Kerr A, Jones MC, et al. Accuracy of four commercial systems for identification of *Burkholderia cepacia* and other Gram-negative non-fermenting bacilli recovered from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 1996;34:886-91.
 25. Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, et al. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(8):973-80. doi: 10.1007/s10096-011-1182-5.
 26. Liu L, Coenye T, Burns JL, et al. Ribosomal/DNA-directed PCR for identification of *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans* recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2002;40(4):1210-3. doi: 10.1128/jcm.40.4.1210-1213.2002.
 27. Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kikdjian P, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32(4):288-92. doi: 10.1002/ppul.1121.
 28. Olivier KN, Handler A, Less JH, Tudor J, Knowles MR. Clinical impact of nontuberculous mycobacteria on the course of cystic fibrosis lung disease: results of multicenter nested cohort study. *Pediatr Pulmonol.* 2000;102-103.
 29. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(11):1209-23. Epub 2005 Feb 1. Review. doi: 10.1164/rccm.200408-1044so.
 30. Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(s5):6-52. doi: 10.1086/503485.
 31. Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infection control and hospital epidemiology.* Suppl. May. 2003; 24(5):1-52.

32. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003.
33. Sousa SA, Ramos CG, Leitão JH. *Burkholderia cepacia* Complex: Emerging Multihost Pathogens Equipped with a Wide Range of Virulence Factors and Determinants. *Int J Microbiol*. 2011;1-9. doi: 10.1155/2011/607575.
34. Speert DP, Campbell ME. Hospital epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *J Hosp Infect*. 1987;9(1):11-21. doi: 10.1016/0195-6701(87)90089-2.
35. Takahashi T, Satoh I, Kikuchi N. Phylogenetic relationships of 38 taxa of the genus *Staphylococcus* based on 16S rRNA gene sequence analysis. *Int J Syst Bacteriol*. 1999;49(2):725-8. doi: 10.1099/00207713-49-2-725.
36. Wellington N, Köthe J, Wirths B, et al. Superiority of molecular techniques for identification of Gram-negative, oxidase-positive rods, including morphologically nontypical *Pseudomonas aeruginosa*, from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(8):4070-5. doi: 10.1128/jcm.43.8.4070-4075.2005.
37. Wichturh CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, Mattick JS. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*. 2002;295(5559):1485-7. doi: 10.1126/science.295.5559.1487.

◆ Информация об авторах

Игорь Андроникович Шагинян — д-р мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций. ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. E-mail: shaginyan@gamaleya.org.

Марина Юрьевна Чернуха — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций. ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. E-mail: chernukha@gamaleya.org.

Николай Иванович Капранов — д-р мед. наук, профессор, з.д.н. РФ, главный научный сотрудник научно-консультативного отдела муковисцидоза. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». E-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com.

Елена Ивановна Кондратьева — д-р мед. наук, профессор. Руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». E-mail: elenafpk@mail.ru.

Наталья Юрьевна Каширская — д-р мед. наук, профессор. Главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». E-mail: kashirskayanj@mail.ru.

Елена Львовна Амелина — канд. мед. наук. Руководитель лаборатории муковисцидоза. ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России. E-mail: eamelina@mail.ru.

Ирина Карловна Ашерова — д-р мед. наук. Заведующая отделением пульмонологии. ГУЗ Ярославской области «Детская клиническая больница № 1». E-mail: irina_asheroval@mail.ru.

Igor A. Shaginyan — MD, PhD, Dr Med Sci, Head of Laboratory Molecular Epidemiology of Hospital Infections. FSBI "N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology" of the Ministry of health of Russia. E-mail: shaginyan@gamaleya.org.

Marina Yu. Chernukha — MD, PhD, Leading Scientist, Laboratory Molecular Epidemiology of Hospital Infections. FSBI "N.F. Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology" of the Ministry of health of Russia. E-mail: chernukha@gamaleya.org.

Nikolay I. Kapranov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chief. Scientific Researcher of the Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis. FSBSI "Research Centre for Medical Genetics". E-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com.

Elena I. Kondratyeva — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor Head of the Research Department of Cystic Fibrosis. FSBSI "Research Centre of Medical Genetics". E-mail: elenafpk@mail.ru.

Nataliya Yu. Kashirskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Genetic Epidemiology. FSBSI "Research Centre of Medical Genetics". E-mail: kashirskayanj@mail.ru.

Elena L. Amelina — MD, PhD, Head of Cystic Fibrosis Laboratory. FSBI "Scientific Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical-Biological Agency of Russia. E-mail: eamelina@mail.ru.

Irina K. Asherova — MD, PhD, Dr Med Sci, Head of the Pulmonary Department. SIH of the Yaroslavl Region "Children's Clinical Hospital N 1". E-mail: irina_asheroval@mail.ru.

Игорь Константинович Волков — д-р мед. наук, профессор. ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва.

Татьяна Евгеньевна Гембицкая — д-р мед. наук, профессор. Заведующая отделом терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России. E-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru.

Евгений Константинович Гинтер — д-р биол. наук, профессор, академик РАН. Научный руководитель ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1. E-mail: ekginter@mail.ru.

Наталья Анатольевна Ильенкова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских болезней. ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. E-mail: ilenkova1@mail.ru.

Ирина Петровна Каримова — канд. мед. наук. Заведующая отделением пульмонологии. ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница». E-mail: eamelina@mail.ru.

Станислав Александрович Красовский — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории муковисцидоза. ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России. E-mail: sa_krasovsky@mail.ru.

Нина Борисовна Мерзлова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера» Минздрава России. E-mail: nmerzlova@yandex.ru.

Людмила Павловна Назаренко — д-р мед. наук, профессор, з.вр. РФ, зам. директора по научной и лечебной работе. ФГБНУ «НИИ медицинской генетики». E-mail: Ludmila.nazarenko@medgenetics.ru.

Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова — д-р мед. наук, профессор. Директор НИИ педиатрии. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. E-mail: namazova@nczd.ru.

Алла Фёдоровна Неретина — д-р мед. наук, профессор. ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: neretinaalla@mail.ru.

Виктория Сергеевна Никонова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отдела муковисцидоза. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». E-mail: nikonovavs@mail.ru.

Александр Владимирович Орлов — канд. мед. наук, доцент, заведующий инфекционно-боксированным отделением № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: orlovcf@rambler.ru.

Сергей Сергеевич Постников — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: clinpharm@rambler.ru.

Igor K. Volkov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia.

Tatyana E. Gembitskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Therapeutics Pulmonology Department. Pulmonology Scientific Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru.

Evgeniy K. Ginter — MD., PhD, Dr Med Sci, Professor. Director of the FSBSI "Research Centre of Medical Genetics". 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia. E-mail: ekginter@mail.ru.

Nataliya A. Il'enkova — M.D., PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Child Diseases Department. Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. E-mail: ilenkova1@mail.ru.

Irina P. Karimova — MD, PhD, Head of Pulmonology Department. GBUZ "Chelyabinsk regional children's clinical hospital". E-mail: karimova_med@mail.ru.

Stanislav A. Krasovskiy — MD, PhD, Research Fellow of the Laboratory of Cystic Fibrosis. FSBI "Scientific Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical-Biological Agency of Russia. E-mail: sa_krasovsky@mail.ru.

Nina B. Merzlova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics. "Perm State Medical University n. a. E.A. Wagner" of the MOH of Russia. E-mail: nmerzlova@yandex.ru.

Ludmila P. Nazarenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Medical Genetics". E-mail: Ludmila.nazarenko@medgenetics.ru.

Leila S. Namazova-Baranova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Director of the Research Institute of Pediatrics, FSB Institution "Scientific Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: namazova@nczd.ru.

Alla F. Neretina — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. E-mail: neretinaalla@mail.ru.

Victoria S. Nikonova — MD, PhD, Scientific Researcher of Department of Cystic Fibrosis. FSBSI "Research Centre of Medical Genetics". Russia. E-mail: nikonovavs@mail.ru.

Aleksandr V. Orlov — MD, PhD, Associate Professor, Head of Infectious Boxed Department N 3. Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga". E-mail: orlovcf@rambler.ru.

Sergei S. Postnikov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Clinical Pharmacology. The Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: clinpharm@rambler.ru.

Татьяна Александровна Протасова — заведующая отделением острых респираторных инфекций, руководитель областного центра муковисцидоза для детей. ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница». E-mail: protasova-oori@yandex.ru.

Сергей Юрьевич Семькин — канд. мед. наук. Заведующий отделением педиатрии. ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России. E-mail: dr.semykin@mail.ru.

Диана Фикретовна Сергиенко — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gazken@rambler.ru.

Ольга Игоревна Симонова — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. E-mail: oisimonova@mail.ru.

Ирина Дмитриевна Успенская — д-р мед. наук, заведующая «Клиникой патологии тонкой кишки». ФГБУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии» Минздрава России. E-mail: uspenskaya.i.d@gmail.com.

Лидия Абрамовна Шабалова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отдела муковисцидоза. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». E-mail: shabalova.lidia@yandex.ru.

Виктория Давидовна Шерман — канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отдела муковисцидоза. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». E-mail: tovika@yandex.ru.

Tatiana A. Protasova — Head of the Department of Acute Respiratory Infections, the Head of the Regional Center for Cystic Fibrosis for Kids. SAHI "Kemerovo Regional Clinical Hospital". E-mail: protasova-oori@yandex.ru.

Sergei Yu. Semykin — MD PhD, Head of Pediatrics Department. FSBI "Russian Pediatric Clinical Hospital". E-mail: dr.semykin@mail.ru.

Diana F. Sergienko — MD PhD, Dr Med Sci, Associate Professor of Department of Faculty Pediatrics. Astrakhan State Medical University. E-mail: gazken@rambler.ru.

Olga I. Simonova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Pulmonology and Allergology Department. FSB Institution "Scientific Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: oisimonova@mail.ru.

Irina D. Uspenskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Head of "Clinical Pathology of the Small Intestine". FSBI "Nizhny Novgorod research Institute of Pediatric Gastroenterology". E-mail: uspenskaya.i.d@gmail.com.

Lidiya A. Shabalova — MD, PhD, Scientific Researcher of Department of Cystic Fibrosis. FSBSI "Research Centre of Medical Genetics". E-mail: shabalova.lidia@yandex.ru.

Victoria D. Sherman — MD, PhD, Scientific Researcher of Department of Cystic Fibrosis. FSBSI "Research Centre of Medical Genetics". Russia. E-mail: tovika@yandex.ru.

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННЫЕ НЕФРОПАТИИ (ФАРМАКОЛОГИЯ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ)

© В.А. Раптанова¹, А.А. Сперанская¹, С.Н. Прошин²

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

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

Контактная информация: E-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru – Владислава Андреевна Раптанова

Статья принята к печати 01.02.2016

Резюме. В течение последних 30 лет значительно увеличилось применение рентгеноконтрастных средств (РКС) при проведении урографии, ангиографии, компьютерной томографии и операционных процедур. Ежегодно в мире используется около 60 миллионов доз РКС, но, несмотря на использование более новых и менее нефротоксичных препаратов, риск контраст-индуцированной нефропатии (КИН) остается значительным, особенно среди пациентов с предшествующим нарушением функции почек. Контраст-индуцированная нефропатия является серьезной причиной острого поражения почек и представляет собой актуальную проблему в клинической практике. До настоящего времени остаются противоречия в понимании многих аспектов КИН. Контраст-индуцированная нефропатия – острая почечная недостаточность (ОПН), возникающая в течение 48–72 ч после внутривенного введения контрастного вещества. При отсутствии других возможных причин контраст-индуцированная нефропатия проявляется в увеличении креатинина крови на 44 ммоль/л (на 0,5 мг/дл) и более или же подъеме уровня креатинина более чем на 25 % по сравнению с исходным уровнем. ОПН – внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации, или объема мочи, или того и другого вместе. При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 месяца, может рассматриваться как острая. Обычно развитие ОПН происходит в течение 1–7 суток. Критерием устойчивости дисфункции является ее регистрация в течение 24 ч и более. *Цель исследования.* Рассмотреть различные подходы к проблеме патогенеза, факторам риска и достижениям в профилактике контраст-индуцированных нефропатий.

Ключевые слова: рентгеноконтрастные средства; острая почечная недостаточность; токсичность рентгеноконтрастных средств.

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY (PHARMACOLOGY OF X-RAY CONTRAST AGENTS)

© V.A. Raptanova¹, A.A. Speranskaya¹, S.N. Proshin²

¹First St. Petersburg State Medical University;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru – Vladislava A. Raptanova

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 97–105

Accepted: 01.02.2016

Abstract. In the last 30 years the use of X-ray contrast media (RCM) has increased significantly during urography, angiography, computed tomography, and operating procedures. Every year the world uses about 60 million doses of PKM, but, despite the use of newer and less nephrotoxic drugs, the risk of contrast-induced nephropathy (CIN) is still significant, especially among patients with prior renal impairment. Contrast induced nephropathy is a major cause of acute renal injury and is a huge problema in clinical practice. So far, contradictions remain in the understanding of many aspects of CIN. Contrast-induced nephropathy is acute renal failure (ARF) occurs within 48–72 hours after intravenous administration of contrast substances. Toxicity PKC determined their molecular structure and its ability to dissociate in aqueous solution into ions which consist of salts which dissociate into cations and anions. The contrast-induced nephropathy is manifested in the increase of serum creatinine of 44 mmol/L (0.5 mg / dl) or more and the same rise in serum creatinine of more than 25 % compared to baseline in the absence of other possible causes. ARF is a sudden and sustained reduction in glomerular filtration rate and urine volume, or both together. Thus renal dysfunction existing even more than 1 month can be regarded as acute renal dys-

function. Usually the development of acute renal failure occurs within 1–7 days. The criteria of sustainability is a dysfunction of its registration within 24 hours or more. *The aim:* to consider different approaches to the pathogenesis, risk factors and achievements in the prevention of contrast-induced nephropathy.

Keywords: X-ray contrast agents; acute renal insufficiency; toxicity of X-ray contrast agents.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В течение последних 30 лет значительно увеличилось применение рентгеноконтрастных средств (РКС) при проведении урографии, ангиографии, компьютерной томографии и операционных процедур. Ежегодно в мире используется около 60 миллионов доз РКС, но, несмотря на использование более новых и менее нефротоксичных препаратов, риск контраст-индуцированной нефропатии (КИН) остается значительным, особенно среди пациентов с предшествующим нарушением функции почек. Контраст-индуцированная нефропатия является серьезной причиной острого поражения почек и представляет собой актуальную проблему в клинической практике. До настоящего времени остаются противоречия в понимании многих аспектов КИН.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рассмотреть различные подходы к проблеме патогенеза, факторы риска и достижения в профилактике контраст-индуцированных нефропатий.

ЧТО ТАКОЕ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ?

Контраст-индуцированная нефропатия — ОПН, возникающая в течение 48–72 ч после внутривенного введения контрастного вещества. При отсутствии других возможных причин КИН проявляется в увеличении креатинина крови на 44 ммоль/л (на 0,5 мг/дл) и более или же подъеме уровня креатинина более чем на 25 % по сравнению с исходным уровнем. ОПН — внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации, или объема мочи, или того и другого вместе. При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 месяца, может рассматриваться как острая. Обычно развитие ОПН происходит в течение 1–7 суток. Критерием устойчивости дисфункции является ее регистрация в течение 24 ч и более [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность КИН в популяции составляет 2–8%. Вероятность возникновения данного явления может увеличиваться до 50% среди пациентов, имеющих изначальную почечную патологию или подвергающихся воздействию нескольких факторов риска. Вероятность развития КИН зависит не только от соматического статуса пациента, но и от вида ис-

следования, типа и объема вводимого контрастного вещества. Было установлено, что у пациентов с нормальной функцией почек КИН развивалась редко — в диапазоне от 0 до 5 % случаев. При анализе результатов исследования более 16 000 пациентов (КТ головы и внутренних органов, кардиальная и периферическая ангиография) выявили КИН у 1 % пациентов ($n=174$). В другом большом эпидемиологическом исследовании КИН диагностирована в среднем у 14,5 % пациентов, но ее частота отличалась значительной вариабельностью — от 0 до 90 % в зависимости от наличия факторов риска, особенно предшествующего нарушения функции почек, сахарного диабета, класса и объема РКС [6]. Так, если у пациентов с сахарным диабетом (СД) при незначительном снижении функции почек частота нефропатии составляла 9–40%, то при ее значительном нарушении она возрастает до 50–90%.

Внутригоспитальная летальность при ОПН среди больных, подвергшихся коронарной ангиографии, составляет 35,7 %, а двухлетняя выживаемость этих больных — 18,8 %. Увеличение риска смерти, однако, было обусловлено как предшествующими непочечными заболеваниями, так и ассоциацией с такими состояниями, как сепсис, кровотечение, кома или респираторная недостаточность.

ПАТОГЕНЕЗ

Механизмы, лежащие в основе развития ОПН, связанной с применением РКС, до конца не изучены, но, вероятнее всего, они включают в себя несколько патогенетических звеньев.

Выделяют пять наиболее важных патогенетических механизмов, провоцирующих развитие нефропатии [9].

1. Прямое токсическое действие контрастного вещества на эпителий клеток канальцев. Так как контрастное вещество свободно фильтруется и не реабсорбируется, то оно увеличивает осмоларность в канальцах.
2. Контраст-индуцированное изменение почечной микрососудистой гемодинамики. Исследования, изучавшие изменения кровотока в почечных артериях, подвергшихся воздействию контрастным веществом, показали первоначальное увеличение кровотока (повышение активности почечных вазоконстрикторов — вазопрессин, ангиотензин II, эндотелин, аденозин) с последующим устойчивым снижением.

3. Токсичное действие активных форм кислорода, высвобождающихся при реперфузии, также способствует почечному повреждению.
4. Токсичность вследствие воспалительного процесса. Как и в других тканях, почечные паренхиматозные повреждения могут усугубляться контрастопосредованной активацией каскада комплемента и выбросом воспалительных цитокинов.
5. Активация механизма тубулогломерулярной обратной связи: за счет повышения гидростатического давления в почечных канальцах возникает спазм сосудов клубочкового вещества почек, что приводит к снижению почечной фильтрации и повышению сосудистого сопротивления [10].

Предполагают, что КИН возникает в результате синергической комбинации прямого токсического эффекта РКС на канальцевые эпителиальные клетки, нарушения почечной гемодинамики с медуллярной ишемией и преренальных факторов риска. Внутрпочечные механизмы возникновения КИН включают: 1) увеличение давления внутри канальцев вследствие осмотического диуреза; 2) повышение вязкости мочи; 3) прямой токсический эффект на эпителиальные клетки канальцев; 4) тубулярную обструкцию; 5) повышение активности почечных вазоконстрикторов (вазопрессин, АТ II, допамин-1, эндотелин, аденозин); 6) уменьшение вазодилатации, опосредованной локальными простагландинами и оксидом азота; 7) повышенное потребление кислорода; 8) ишемию мозгового вещества почки.

В клинических исследованиях было показано, что осмолярность РКС играет важную роль в развитии нефропатии. Контрастные средства свободно фильтруются в почечных клубочках и не реабсорбируются канальцами, в связи с чем их концентрация в моче в 50–100 раз превышает концентрацию в плазме крови. В экспериментальных исследованиях показано, что гиперосмолярные РКС вызывают изменения почечной гемодинамики и имеют прямые токсические эффекты на почечные эпителиальные клетки. Точно так же неконтрастные гиперосмолярные растворы (например, маннитол) могут вызывать вазоконстрикцию, в результате которой снижаются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), хотя и в меньшей степени, чем при применении РКС [6].

Основным гемодинамическим эффектом, вызываемым РКС, является вазоконстрикция со снижением почечного кровотока и СКФ. Этим сдвигам сопутствует ряд других неспецифических механизмов — активация механизма канальцево-клубочковой обратной связи, обусловленного осмотическим диурезом, стимуляция ренин-ангиотензиновой системы (РАС), повышение гидростатического давления в ка-

нальцах, вызывающего компрессию интратубулярной микроциркуляции. Пролонгированная вазоконстрикция афферентных артериол со снижением фильтрационного давления в клубочках неизбежно сопровождается последующей ишемией мозгового вещества.

Было установлено, что РКС, даже изоосмолярные, несмотря на умеренный диурез и натрийурез, также вызывают большую вакуолизацию клеток проксимальных канальцев и способствуют агрегации эритроцитов по сравнению с другими классами контрастов. Отсюда был сделан вывод о том, что не только осмолярность контрастной среды, но и увеличенная вязкость изоосмолярных средств и агрегация эритроцитов, индуцируемые РКС, являются критическими детерминантами степени клеточного повреждения. В то же время между степенью вакуолизации канальцевых клеток и снижением функции почек корреляция не выявлена [7].

Определенную роль в патогенезе ОПН отводят способности РКС оказывать прямое цитотоксическое действие, доказанное на уровне клеток эпителия канальцев (вакуолизация эпителиальных клеток проксимальных канальцев, некроз клеток и интерстициальное воспаление) и независимое от гипоксии. Структурные повреждения клеточной поверхности обусловлены, главным образом, дисрегуляцией и повреждением актинового цитоскелета, потерей клеточной полярности.

Кроме того, активный транспорт контрастного препарата увеличивает метаболическую активность с повышением расхода энергии эпителием канальцев вследствие осмотической нагрузки, вызывая кислородное истощение, что, в свою очередь, приводит к усилению почечных гемодинамических эффектов.

Ишемическое повреждение структуры и функции поверхностной мембраны эпителия проксимальных канальцев — основной механизм острой дисфункции клеток и органа. При повреждении плазматических мембран канальцевых клеток увеличивается их проницаемость для кальция, изменяется его внутриклеточная концентрация, что приводит к усилению констриктивных стимулов на сосуды почек.

Но прежде всего нефротоксичность контрастного вещества определяется его осмолярностью. По химическим и фармакологическим свойствам рентгеноконтрастные препараты можно разделить на высокоосмолярные, низкоосмолярные и изоосмолярные; ионные и неионные, а также на мономеры и димеры (табл. 1).

Метаанализ нескольких рандомизированных исследований показал, что использование высокоосмолярных контрастных препаратов увеличивает риск осложнений больше, чем применение гипо- или изоосмолярных препаратов, особенно среди

Таблица 1

Сравнительная характеристика часто используемых контрастных препаратов

Торговое название	МНН*	Осмолярность, мОсм/кг H ₂ O	Вязкость	Содержание йода, мг/мл	Содержание натрия, мэкв/л
Хайлак-76	Натрий-меглумин	2,160	13,3	9,0	370
Урографин	Натрия амидотризоат	1,940	10,0	8,4	370
Опитрей	Йоверсол	702	9,9	5,8	320
Гексабрикс	Йоксогловая кислота	600	15,7	7,5	320
Омнипак	Йогексол	844	20,4	10,4	350
Визипак	Йодиксанол	290	26	11,8	320

* — МНН (международное непатентованное название)

пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. В настоящее время наиболее безопасным контрастным веществом считают изоосмолярный неионный димер йодиксанол (визипак).

Применение в качестве альтернативы гадолиний-содержащих контрастных веществ, используемых при МРТ, в рентгенологических исследованиях нецелесообразно, поскольку они обладают большим нефротоксическим действием, чем йодосодержащие контрастные препараты в эквивалентных дозах.

ТОКСИКОЛОГИЯ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ

Токсичность РКС определяется строением их молекулы и ее способностью диссоциироваться в водном растворе на ионы [2]. До недавнего времени использовались только ионные или диссоциирующие рентгеноконтрастные средства (натрия амидотризоат (урографин, верографин и др.), которые состоят из солей, диссоциирующих на катионы и анионы. Они характеризуются высокой осмолярностью (в 5 раз выше, чем у плазмы крови), поэтому также называются высокоосмолярными контрастными средствами и могут вызывать местный ионный дисбаланс. При их использовании нередко развиваются побочные эффекты, вплоть до самых тяжелых. Более безопасными являются неионные или недиссоциирующие, низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства (йогексол (омнипак), йопромид (ультравист), йодиксанол (визипак)). Они не диссоциируют на ионы, характеризуются более высоким соотношением количества атомов йода к количеству частиц препарата в единице объема раствора (то есть хорошее контрастирование обеспечивается при меньшем осмотическом давлении), атомы йода защищены гидроксильными группами, что уменьшает хемотоксичность. В то же время стоимость низкоосмолярных рентгеноконтрастных средств в несколько раз выше высокоосмолярных. Кроме того, рентгеноконтрастные средства делятся по своему строению

на мономерные и димерные в зависимости от числа бензольных колец со встроенными атомами йода [3]. При использовании димерных препаратов, содержащих в одной молекуле шесть вместо трех атомов йода, требуется введение меньшей дозы препарата, за счет чего уменьшается осмотоксичность. По механизму развития побочные эффекты делят на:

- *анафилактикоидные, или непредсказуемые* (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница, бронхоспазм, гипотензия);
- *прямые токсические* (нефротоксичность, нейротоксичность, кардиотоксичность и др.);
- *местные* (флебит, некроз мягких тканей в месте инъекции).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ

При развитии синдрома ОПН вследствие применения контраста прежде всего необходимо исключить альтернативные причины его возникновения — синдром атероземболии, который может развиваться после ангиографии, ишемическую нефропатию, нефротоксические эффекты, не связанные с введением контраста, и др.

После введения РКС возможно кратковременное повышение уровня креатинина через 24 ч, однако это еще не означает развития КИН. При развитии последней уровень креатинина сыворотки возрастает на 0,5 мг/дл и более. В большинстве наблюдений КИН манифестирует как неолитическое и бессимптомное транзиторное острое снижение функции почек. Максимальный пик концентрации креатинина в сыворотке отмечается на 3–5-е сутки и к исходному уровню обычно возвращается в течение 10–14 дней, но может сохраняться до 3 недель.

В некоторых случаях возникает олигурическая ОПН и может потребоваться гемодиализ. Пик концентрации креатинина в сыворотке при олигурической ОПН обычно сохраняется на протяжении 5–10 дней и возвращается к базовому уровню через 14–21 день.

Летальность в этой группе пациентов существенно выше, чем при неолигурической ОПН. Необходимо подчеркнуть, что степень повышения уровня креатинина в сыворотке имеет прогностическое значение как для краткосрочного, так и долгосрочного прогноза неблагоприятных исходов.

Изменения в анализах мочи при КИН неспецифичны. В ряде наблюдений отмечаются: помутнение мочи, грязно-коричневый ее цвет, минимальная протеинурия при отсутствии гематурии, гранулярные цилиндры, эпителиальные клетки почечных канальцев, аморфный осадок, кристаллы уратов и оксалатов. У большинства пациентов экскретируемая фракция натрия составляет менее 1 %.

RIFLE-КРИТЕРИИ

Система таких критериев, предложенная экспертами ADQI, получила аббревиатуру RIFLE (rifle — винтовка, *англ*):

Risk (риск),

Injury (повреждение),

Failure (недостаточность),

Loss (утрата функции почек),

ESRD (end stage renal disease — конечная стадия болезни почек; терминальная почечная недостаточность — ТПН — по отечественной терминологии) (табл. 2).

Представителями трех нефрологических ассоциаций (ASN, ISN и NKF) и Европейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) на встрече в Виченце (Италия) была предложена концепция «острого повреждения почек» (ОПП — acute kidney injury — AKI) [11]. Первые результаты деятельности данной группы были опубликованы в 2007 г. и коснулись вопросов уточнения диагностических критериев и стратификации тяжести ОПП (табл. 3).

Факторы риска контраст-индуцированной нефропатии могут быть связаны с РКС и/или непосредственно с пациентом [4, 5].

С радиоконтрастными препаратами: их осмолярность, большой объем, путь введения, повторное применение через 72 часа и осложнения при предыдущем применении.

Непосредственно с пациентом: 1) предшествующая почечная недостаточность; 2) сахарный диабет с почечной недостаточностью; 3) уменьшение эффективного внутрисосудистого объема (сердечная недостаточность III и IV класс NYHA), инфаркт миокарда, цирроз печени, нефротический синдром, диуретики (особенно фуросемид), абдоминальные потери жидкости, дегидратация; 4) длительная гипотензия (сопутствующее применение диуретика и ингибиторов АПФ); 5) метаболические нарушения

Таблица 2

RIFLE-классификация

Класс	СКФ-критерии	Критерии диуреза	Специфичность / чувствительность
R (риск)	Нарастание Scr* 1,5 или снижение СКФ более чем на 25 %	<0,5 мл/кг/ч 6 ч	Высокая чувствительность
I (повреждение)	Нарастание Scr 2 или снижение СКФ более чем на 50 %	<0,5 мл/кг/ч 12 ч	
F (недостаточность)	Нарастание Scr 3 или снижение СКФ более чем на 75 % или Scr > 4** мг/дл (> 354 мкмоль/л) с быстрым нарастанием > 0,5 мг/дл (> 44 мкмоль/л)	<0,3 мл/кг/ч 24 ч или анурия 12 ч	Высокая специфичность
L (утрата функции почек)	Персистирующая ОПН = полной потери функции почек > 4 недель		
E (терминальная почечная недостаточность)	Терминальная почечная недостаточность > 3 месяцев		

* — Scr (креатинин в сыворотке крови); ** — коэффициент пересчета их мг/дл в ммоль/л = 88,3

Таблица 3

Стадии острого повреждения почек по AKI

Стадия	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на объеме мочи
1-я	Нарастание Scr, больше или равное 26,4 мкмоль/л или от 150 до 200 % (в 1,5–2 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6 ч
2-я	Нарастание Scr более чем на 200 %, но менее чем на 300 % (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
3-я	Нарастание Scr более чем на 300 % (более чем в 3 раза) от базального или Scr, равный или больше 354 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Менее чем 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

* — Scr (креатинин в сыворотке крови)

ния (сахарный диабет, гиперурикемия, гиперкальциемия, гиперхолестеринемия); 6) множественная миелома; 7) нефротоксические препараты (нестероидные противовоспалительные, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин А, препараты на основе платины, сульфаниламиды); 8) пожилой возраст; 9) артериальная гипертензия; 10) анемия; 11) протеинурия; 12) сепсис; 13) атопическая аллергия.

Стандартным критическим уровнем нормальной функции почек долгое время считались концентрация креатинина в сыворотке крови 1,5 мг/дл (132, 8 мкмоль/л) или уровень расчетной СКФ 60 мл/мин [8]. Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR, EOUP) рекомендует несколько иные показатели: креатинин в сыворотке крови — более 120 мкмоль/л, СКФ — менее 50 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела. CI-AKI Consensus Working Panel пришла к согласию о том, что риск КИ-ОПП становится клинически значимым при креатинине в сыворотке крови мужчин ≥ 115 мкмоль/л и $\geq 88,4$ мкмоль/л у женщин [9].

ФАКТОРЫ РИСКА, СВЯЗАННЫЕ С РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Среди факторов риска, связанных с рентгеноконтрастными препаратами, можно выделить следующие: 1) тип контрастного препарата (его осмолярность) и 2) технология применения — объем (доза), способ введения, повторное использование препарата в течение короткого промежутка вре-

мени, наличие осложнений при предыдущем применении.

Контрастное средство не реабсорбируется в почечных канальцах. Период полувыведения при его внутрисосудистом применении у пациентов с нормальной функцией почек составляет около 2 ч и в течение 4 ч экскретируется 75 %, а в течение 24 ч — 98 % назначенной дозы. Приблизительно через 150 минут концентрация РКС стремительно снижается у пациентов с нормальной почечной функцией, но у пациентов с выраженным нарушением функции почек эта фаза отсрочена.

Рентгеноконтрастные средства классифицируют на ионные и неионные, мономеры и димеры (табл. 4).

Контрастные средства первой генерации или ионные высокоосмолярные (осмолярность >2000 мосм/кг H₂O), например, диатризоат, имеют самый высокий процент различных побочных реакций (10–12 % у больных с неотягощенным анамнезом и до 50 % у пациентов группы риска).

Контрастные средства второй генерации или неионные низкоосмолярные с высокой вязкостью (осмолярность 600–1000 мосм/кг H₂O), например, йогексол и йопромид, обладают меньшим количеством побочных реакций, меньшей острой токсичностью и широко используются в клинической практике. Различные побочные реакции отмечены у 1–3 % больных с неотягощенным анамнезом и у 16 % пациентов группы риска.

Таблица 4

Типы контрастных препаратов

Тип рентгеноконтрастного средства		Международное название	Торговое название
Ионные	Мономеры (высокоосмолярные)	Амидотризоат	Урографин
			Гипак
			Тразограф
			Триомбрат
		Метризоат	Изопак
		Йоталамат	Конрей, вазорей
		Йодамид	Йодамид
		Йокситаламат	Телебрикс
	Димеры (низкоосмолярные)	Диатризоат	Йоталамат
		Йоксагат	Гексабрикс
Неионные	Мономеры (низкоосмолярные)	Йопромид	Ультравист
		Йогексол	Омнипак
		Йопамидол	Йопамиро
		Йобитридол	Ксенетикс
		Лопамиро	Лопамиро
		Йоверсол	Оптирей
		Йоксилая	Оксилан
		Йомерол	Йомерон
	Димеры (изоосмолярные)	Йодиксанол	Визипак

По данным большого рандомизированного исследования, включавшего 1196 пациентов, различий в нефротоксичности между высоко- и низкоосмолярными РКС при сохранной функции почек (с сахарным диабетом и без него) не было установлено. Однако у пациентов при наличии одного или двух факторов риска применение низкоосмолярных мономерных РКС снижало риск КИН в 3,3 раза. Метаанализ 31 контролируемого рандомизированного исследования, включавшего 5146 пациентов, подтвердил, что низкоосмолярные РКС менее нефротоксичны, чем высокоосмолярные, особенно у пациентов с предшествующим нарушением функции почек, особенно при диабетической нефропатии.

Контрастные средства третьей генерации или изоосмолярные неионные (осмолярность 290 мосм/кг — изоосмолярное крови при всех концентрациях) являются самым современным классом радиоcontrastных препаратов (йодиксанол — визипак). Визипак вызывает меньший осмотический диурез, натриурез и, соответственно, меньшее снижение эффективного внутрисосудистого объема. При его применении не снижается уровень АД, не возникают нарушения ритма сердца и редко встречаются аллергические реакции [10].

Риск возникновения нефротоксичности, связанный с введением йодиксанола, изучался у пациентов с различной степенью риска нефропатии. При сравнении йодиксанола с низкоосмолярными РКС у лиц с нормальной функцией почек отсутствовали различия в частоте нефропатии. В многоцентровом исследовании NERHRIC было установлено, что у пациентов из группы риска (с почечной недостаточностью в сочетании с СД и без СД) при введении йодиксанола вероятность развития нефропатии была в 11 раз ниже, а частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений — на 45 % меньше без дополнительных профилактических мер по сравнению с низкоосмолярным РКС. Это исследование продемонстрировало, что йодиксанол обладает более предпочтительным профилем безопасности у пациентов из группы риска.

ФАКТОРЫ РИСКА, СВЯЗАННЫЕ С ПАЦИЕНТОМ

К факторам, увеличивающим риск поражения почек РКС, относят: предшествующее нарушение функции почек, диабетическую нефропатию с почечной недостаточностью, уменьшение эффективного внутрисосудистого объема, конкурентное применение нефротоксических лекарств, пожилой возраст и ряд других [8].

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕФРОПАТИЙ

Вопреки значительному количеству исследований сохраняются противоречия и расхождения во мнениях в отношении факторов риска КИН, использования контрастных веществ и нефротоксических эффектов рентгеноконтрастных средств на почки. Пытаясь документировать текущее понимание КИН и разработать стратегии для предупреждения этого состояния, ЕОУР организовало Комитет по безопасному применению контрастных веществ, чтобы сосредоточить внимание на эффектах влияния контрастных веществ на функцию почек [4]. Основываясь на результатах опросника, посланного членам ЕОУР и экспертам в этой области, были идентифицированы предрасполагающие и связанные с процедурой факторы риска и опубликованы простые рекомендации по использованию контрастных веществ, которые можно найти в сети Internet на сайте ЕОУР (www.esur.org).

ДОЗА КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ

Большие объемы контрастных веществ ассоциируются с ростом распространенности КИН. Эксперты в данной области считают, что следует использовать меньшие объемы необходимых для визуализации контрастных веществ, так как риск возникновения КИН увеличивается с увеличением доз контрастных веществ, в частности, как было показано в исследовании RECOVER, при объеме контрастных веществ ≥ 140 мл возрастает риск развития КИН [5]. Было подтверждено, что объем контрастного вещества является независимым фактором риска КИН. На сегодня нет единого мнения по поводу оптимальной минимальной дозы КВ [4].

При внутриаrтериальном введении КВ были предложены расчеты возможных лимитов исходя из того, что доза КВ в граммах йода должна быть равна в цифровом выражении СКФ (мл/мин). Например, у пациента с СКФ 60 мл/мин расчетная доза КВ при концентрации йода 320 равна 187,5 мл. Эти рекомендации не могут быть напрямую применены к использованию контрастных веществ при компьютерной томографии или внутривенной урографии [4].

ОСМОЛЯРНОСТЬ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ

У пациентов с имеющейся почечной дисфункцией риск развития КИН был выше, когда использовались высокоосмолярные контрастные вещества, по сравнению с низкоосмолярными контрастными веществами. Для профилактики развития контраст-индуцированной нефропатии ЕОУР рекомендует использовать низко- или изоосмолярные контраст-

ные вещества. В ряде исследований было доказано, что у пациентов высокого риска изоосмолярные контрастные вещества менее нефротоксичны, чем низкоосмолярные контрастные вещества, но наряду с этим существует ряд исследований, в которых достоверной разницы между изоосмолярным препаратом и препаратами сравнения установлено не было [11]. Необходимы дальнейшие работы для подтверждения этого положения.

ТИП КОНТРАСТНОГО ВЕЩЕСТВА

Данные целого ряда исследований свидетельствуют о том, что частота развития КИН при применении низкоосмолярных контрастных веществ ниже, чем при применении высокоосмолярных контрастных веществ у пациентов группы риска по КИН. Например, в одном крупном рандомизированном исследовании у пациентов с заболеванием почек острая почечная недостаточность развивалась в 3,3 раза чаще, если им вводили высокоосмолярные контрастные вещества (диатризоат), а не низкоосмолярные контрастные вещества (йогексол) [11].

Сравнивали также нефротоксичные эффекты контрастных веществ с осмолярностью, равной осмолярности крови (йодиксанол), с эффектами низкоосмолярного контрастного вещества (йогексола) у больных с сахарным диабетом и нарушением почечной функции, которые перенесли коронарную или аортобедренную ангиографию. Частота КИН в этом рандомизированном проспективном мультицентровом исследовании составила 3% у пациентов, получавших изоосмолярное контрастное вещество, и 26% — у пациентов, получавших низкоосмолярное контрастное вещество йогексол ($p = 0,002$) [9]. Более того, частота наиболее тяжелых случаев контраст-индуцированных нефропатий (повышение $SCr > 1$ мг/дл, или > 88 мкмоль/л) составила 0% среди пациентов, получавших изоосмолярное КВ, в сравнении с 15% пациентов, получавших низкоосмолярное контрастное вещество. После этого исследования было проведено большое количество исследований по изучению роли осмолярности в развитии КИН. Одно из них — исследование RECOVER [5]. Это исследование было спланировано для сравнения нефротоксичности изоосмолярного неионного димера йодиксанола и ионного димера йоксаглата. Пациенты получали йодиксанол или йоксаглат при коронароангиографии. Первичной точкой было определение частоты КИН (повышение уровня $[SCr] \geq 25\%$ или $\geq 0,5$ мг/дл (44,2 мкмоль/л). Так же определялась частота КИН у различных групп пациентов: с серьезным нарушением функции почек ($СКФ < 30$ мл/мин), с диабетом, у пациентов, получивших большие дозы КВ (≥ 140 мл). По результатам исследования, частота

КИН была статистически достоверно гораздо ниже в группе йодиксанола (7,9%), чем в группе йоксаглата (17,0%; $p = 0,021$). Кроме того, частота КИН была статистически достоверно ниже у пациентов с нарушенной функцией почек ($p = 0,023$) с сопутствующим диабетом ($p = 0,041$).

В исследовании «Сравнение безопасности и эффективности йодиксанола и йопромида у пациентов с хронической почечной недостаточностью: рандомизированное контролируемое исследование» [7] были поставлены задачи оценить сразу несколько конечных точек при сравнении изоосмолярного йодиксанола и низкоосмолярного йопромида:

Первичные:

Определить частоту КИН ($СК \geq 0,5$ мг/дл или $\geq 25\%$ выше исходных значений до 3 дней).

Вторичные:

Средний пик контрастных средств:

- определение независимых факторов риска для КИН;
- частота серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений (МАСЕ) на госпитальном этапе и до 30-го дня после выписки;
- качество полученной диагностической информации.

По результатам исследования были сделаны следующие выводы.

Частота КИН была значительно ниже в группе йодиксанола по сравнению с группой йопромида (5,7 против 16,7%; $p = 0,011$).

Профилактика контраст-индуцированных нефропатий включает: 1) проведение рентгеноконтрастной процедуры только по строгим показаниям; 2) выявление и стратификация факторов риска РКН; 3) адекватный выбор объема и вида контрастного вещества (лучше использовать изо- или низкоосмолярные контрасты); 4) по возможности отказ от повторных и множественных рентгеноконтрастных исследований; 5) отмена нефротоксичных препаратов перед рентгеноконтрастным исследованием; 6) по возможности использование альтернативных методов визуализации или альтернативных контрастов; 7) адекватная гидратация.

Поскольку факторы риска для возникновения КИН весьма разнообразны, а последствия серьезны или даже опасны для жизни, врачам необходимо осуществлять меры по ее профилактике. Хотя оптимальная стратегия по предотвращению КИН определена еще не полностью, важно сначала идентифицировать пациентов из группы высокого риска. Наиболее частыми способами выявления пациентов повышенного риска являются опрос, изучение истории болезни, измерение сывороточного креатинина до введения контрастного вещества. Также до введения контрастного вещества должна быть выполнена оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Для профилактики развития КИН пациенты должны быть в достаточной мере гидратированы. Нефротоксические препараты следует отменить по меньшей мере за 24 ч до введения контрастного вещества. Поскольку нефротоксический эффект контрастного вещества дозозависим, рекомендовано использование минимально возможной его дозы. Более того, важен выбор подходящего контрастного вещества. Было показано, что частота КИН у больных с почечной недостаточностью и сахарным диабетом ниже при использовании изоосмолярных контрастных веществ, чем при использовании низкоосмолярных (йогексол). В некоторых исследованиях было показано, что назначение препаратов из разных фармакологических групп — блокаторов кальциевых каналов, допамина и N-ацетилцистеина — снижает частоту КИН.

Рекомендации по профилактике контраст-индуцированных нефропатий: 1) гидратация: 3 мл/кг изотонического раствора хлорида натрия за час до процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 ч после процедуры; 2) ацетилцистеин (АЦЦ): 600 мг × 2 раза в сутки до выполнения и в первые сутки после введения РКС; 3) в ургентных ситуациях: гидратация изотоническим раствором хлорида натрия, АЦЦ — 600 мг в/в болюсом перед процедурой и по 600 мг 2 раза в сутки *per os* на следующий день после процедуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каюков И.Г. Рентгеноконтрастная нефропатия ГОЭТАР-Медиа. – М., 2009. [Kauykov IG. Radiopaque nephropathy. GOETAR-Mediya. Moscow; 2009. (In Russ).]
2. Aspelin P. Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography. *N Engl J Med.* 2003;348(6):491-9. doi: 10.1056/nejmoa021833.
3. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med.* 1989;86(6):649-52. doi: 10.1016/0002-9343(89)90437-3.
4. Gleeson T. Contrast-Induced Nephropathy. *Bulugahapitiya.* 2004;183(6):1673-89. doi: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
5. Hernandez F. Multivariable prediction of renal insufficiency developing after cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2007;28 (Abstract Supplement):454-463.
6. Kappel J. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. 2002;166:473–7.
7. Morcos SK. Prevention of contrast media nephrotoxicity – the story so far. *Clin Radiol.* 2004; 59(5):381-9. doi: 10.1016/j.crad.2003.11.005.
8. Rezkalla SH. Contrast Nephropathy. 2003;1(4):301-4.
9. Solomon RJ. Cardiac Angiography in renally Impaired Patients (CARE) Study. A Randomized Double-Blind Trial of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2007.
10. Thomsen HS. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *British J of Radiol.* 2003;76(908):513-8. doi: 10.1259/bjr/26964464.
11. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM. The ACTIVETrial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol.* 2008;43(3):170-8. doi: 10.1097/rli.0b013e31815f3172.

◆ Информация об авторах

Владислава Андреевна Раптанова — врач-интерн, отделение радиологии и радиационной медицины с курсом рентгенологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru.

Александра Анатольевна Сперанская — д-р мед. наук, профессор. Отделение радиологии и радиационной медицины с курсом рентгенологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru.

Сергей Николаевич Прошин — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Vladislava A. Raptanova — Doctor-Intern, the Department of Radiology and Radiation Medicine with Division of Rentgenology. State Budget Educational Institution “The First St. Petersburg State Medical University”. E-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru.

Alexandra A. Speranskaya — MD, PhD, Dr Med Sci, Professo. Department of Radiology and Radiation Medicine with Division of Rentgenology. State Budget Educational Institution “The First St. Petersburg State Medical University”. E-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru.

Sergei N. Proshin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

РОЛЬ МОДИФИЦИРОВАННОЙ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ В УМЕНЬШЕНИИ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВОСПАЛЕНИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ

© Г.Г. Хубулава, С.П. Марченко, Е.В. Дубова, В.В. Суворов

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

Контактная информация: E-mail: vitalikkrak@gmail.com – Виталий Владимирович Суворов

Статья принята к печати 02.02.2016

Резюме. Во время проведения операций на открытом сердце происходит нарушение барьерной функции воспаления и появление в системном кровотоке медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов, что реализуется в синдром системных проявлений воспаления (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). Для предупреждения развития данного состояния или для уменьшения выраженности его осложнений наиболее эффективным является механический метод удаления медиаторов воспаления и цитокинов из крови больного. На настоящий момент проблема реализации синдрома системных проявлений воспаления после вмешательств с применением искусственного кровообращения (ИК) достаточно актуальна в силу большой частоты встречаемости его проявлений и неблагоприятных последствий [18]. Это объясняет большое количество исследований, направленных как на изучение патогенеза синдрома системных проявлений воспаления, так и на разработку новых методик борьбы с данным явлением и усовершенствование уже применяемых методик и технологий [1, 4]. Существуют различные способы редукции степени синдрома системных проявлений воспаления, но особое внимание уделяется изучению методов модифицированной ультрафильтрации и непрерывной вено-венозной гемофильтрации. Дальнейшее изучение методов ультрафильтрации у кардиохирургических пациентов при операциях на сердце с применением ИК необходимо для углубленного понимания физиологии и патофизиологии синдрома системного проявления воспаления, индуцированного проведением ИК, а также для последующей формулировки клинических рекомендаций для применения в кардиохирургической практике. В данной статье мы постарались рассмотреть наиболее значимые результаты подобных исследований.

Ключевые слова: модифицированная ультрафильтрация; вено-венозная гемофильтрация; синдром системных проявлений воспаления; синдром системной воспалительной реакции; SIRS.

ROLE OF MODIFIED ULTRAFILTRATION IN REDUCE OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN CARDIAC SURGERY

© G.G. Khubulav, S.P. Marchenko, E.V. Dubova, V.V. Suvorov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: vitalikkrak@gmail.com – Suvorov Vitaliy Vladimirovich

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 106–110

Accepted: 02.02.2016

Abstract. During open-heart surgery it is possible to disturbance of the barrier function and the appearance of inflammation in the systemic circulation of inflammatory mediators and pro-inflammatory cytokines, which is realized in the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). To prevent the development of the condition, or to reduce the severity of its complications method of mechanical removal of inflammatory mediators and cytokines from the blood of the patient is the most efficient. At the moment, the problem of implementation of the systemic inflammatory response syndrome after surgery using cardiopulmonary bypass quite relevant because of the high frequency of its manifestations and adverse effects [18]. This explains the large number of studies aimed at both the study of the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome and the development of new methods to combat this phenomenon and the improvement of already applied methods and techniques [1, 4]. There are various ways to the reduction of the degree of systemic inflammatory response syndrome, but special attention is given to the study of methods of modified ultrafiltration and continuous veno-venous hemofiltration. Further study of the application of ultrafiltration on patients undergoing cardiac surgery heart surgery with the use of bypass is necessary for understanding of the physiology and pathophysiology of systemic inflammatory response syndrome induced by the conduct of bypass, as well as for the subsequent formulation of clinical guidelines for use in cardiac surgery practice. In this article we have tried to consider the most significant results of such studies.

Keywords: modified ultrafiltration; continuous veno-venous hemofiltration; systemic inflammatory response syndrome; SIRS.

ВВЕДЕНИЕ

6 мая 1953 года американский кардиохирург профессор John Heysham Gibbon впервые провел успешную операцию с использованием искусственного кровообращения (ИК) [27]. В сентябре 1957 года F. Dodril et al. из Чикаго описали развитие необратимой легочной дисфункции у пациентов, которым была выполнена успешная коррекция кардиальной патологии [11]. И на первой крупной международной конференции, посвященной внедрению ИК, было проведено секционное заседание под названием «Постперфузионная легочная дисфункция». К 1980-м годам, то есть через 25 лет после внедрения ИК, стало очевидно, что неблагоприятные эффекты ИК встречаются у каждого пациента [9, 20]. На конференции, посвященной 25-й годовщине открытия ИК, проходившей в Мейо в 1981 году, J. W. Kirklin констатировал следующее: «Ряд базовых проблем, связанных с клиническим применением искусственного кровообращения, не решен так же, как это было 25 лет назад» [9].

«Постперфузионный синдром» стал собирательным термином, включающим повреждающие проявления ИК. Классическими признаками этого синдрома являются общее увеличение проницаемости легочных капилляров (иногда интерстициальный отек легких, несмотря на низкое давление в левом предсердии), почечная дисфункция, лейкоцитоз, лихорадка, тенденция к кровоточивости и вазоконстрикция, приводящие к гемодинамическим и метаболическим нарушениям [5, 17]. Все эти проявления обусловлены контактом крови с искусственными поверхностями оксигенатора, силиконовых трубок и травматизацией клеток крови роликовыми насосами и усугубляются вынужденной гемодилюцией [17]. S. Westaby, J. W. Kirklin и R. W. Stewart установили, что именно контакт клеток крови с нефизиологичным материалом в контуре ИК запускает каскад активации системы комплемента [9]. На большой группе пациентов им удалось показать зависимость количества осложнений от степени активности системы комплемента. Авторы продемонстрировали, что анионно-катионная реакция, возникающая при нейтрализации гепарина протамином, приводит к активации системы комплемента, что клинически проявляется ухудшением гемодинамики, а иногда служит причиной катастрофически быстро развивающегося отека легких. Эта группа исследователей предложила термин «системный воспалительный ответ» для того, чтобы описать взаимодействие крови с инородным материалом контура искусственного кровообращения.

Далее S. Westaby продолжил работу в госпитале Хаммерсмит над клеточной и молекулярной ос-

новой патофизиологических механизмов развития постперфузионного синдрома. Исследования, проводимые под его руководством, посвященные идентификации высвобождаемых протеаз (эластазы) и продуктов перекисного окисления липидов, внесли дополнительную ясность в механизмы внутрилегочной секвестрации нейтрофилов. Нейтрофилы, образуя эйкозаноиды и протеазы, повреждают эндотелий легочных капилляров и активно способствуют развитию синдрома системных проявлений воспаления за счет обширного протеинолиза [30].

Потребовалось несколько десятилетий интенсивных фундаментальных и клинических исследований для выяснения основных молекулярных патологических механизмов ответных реакций организма на искусственное кровообращение. Механические повреждения и метаболические нарушения, как вызванные непосредственно операционным вмешательством, так и связанные с применением ИК, обуславливают множественные системные реакции, к которым относится нейрональная стимуляция эндокринного ответа, активация альтеративных изменений в органах и тканях, изменение соотношения белковых фракций крови и многие другие [17]. Особенное значение в каскаде патофизиологических реакций играет высвобождение большого количества медиаторов воспаления и цитокинов, которые быстро распространяются по всему организму, обеспечивая развитие системных реакций [8, 14, 24]. Нарушение барьерной функции, появление в системном кровотоке медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов представляют собой системные воспалительные эффекты, регистрируемые у кардиохирургических пациентов после ИК [2, 3, 7].

МОДИФИЦИРОВАННАЯ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ И НЕПРЕРЫВНАЯ ВЕНО-ВЕНОЗНАЯ ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ

Гемофильтрация, или ультрафильтрация, является методом конвективной очистки крови. Эта техника первоначально использовалась в отделениях интенсивной терапии для лечения пациентов с острой почечной недостаточностью [19]. Затем данный метод был предложен непосредственно для регуляции проявлений системного воспаления у пациентов после операций на открытом сердце [15, 29]. Кроме того, ультрафильтрация является также эффективным способом контроля объема циркулирующей крови, так как позволяет удалять избыток жидкости. Но не менее важным преимуществом данного метода является то, что он позволяет удалить из кровотока молекулы определенной величины (массы) [29]. Таким образом, представляется логичным использование гемофильтрации во время

и сразу после окончания процедуры ИК, то есть в момент, когда каскады воспалительного процесса только начинают запускаться, а медиаторы воспаления и цитокины едва вышли в системный кровоток. Теоретическая предпосылка метода такова, что если в этот период времени медиаторы воспаления будут элиминированы, станет возможным предотвращение развития синдрома системных проявлений воспаления [18, 23].

При всех методах ультрафильтрации кровь проходит через гемофильтр с мембраной, обладающей высокой проницаемостью за счет пор определенной величины. Излишняя жидкость удаляется из основного кровотока за счет градиента давления, образуя так называемый ультрафильтрат. Объем ультрафильтрации и, следовательно, степень очистки крови зависят от нескольких факторов.

Во-первых, необходим достаточный объем кровотока (Q_b) для образования ультрафильтрата. Если Q_b недостаточен, то фильтрат будет слишком концентрирован, что уменьшит его эффективность. Стандартный диапазон Q_b для адекватной работы фильтра составляет 150–300 мл/мин [26].

Во-вторых, для эффективной ультрафильтрации требуется фильтр с большой поверхностью и крупными порами в мембране. Что касается устранения воспалительных медиаторов, то надо иметь в виду, что большинство цитокинов имеет молекулярный вес от 17 до 53 кДа. Современные гемофильтры имеют средний размер пор около 30 кДа. Как следствие, многие провоспалительные медиаторы и цитокины могут пройти мембранный фильтр и таким образом оказываются в ультрафильтрате.

В-третьих, количество удаляемых медиаторов и цитокинов зависит от объема проходящей через фильтр жидкости. В клинической практике объем ультрафильтрации редко превышает 3–4 л/ч. Принимая во внимание эти ограничения, эффективность ультрафильтрации для удаления большого количества цитокинов ограничена. Тем не менее эти методы активно применяются и исследуются в клинической практике [28].

При модифицированной ультрафильтрации (МУФ) используется артериовенозный доступ к кровотоку. Для этого после окончания проведения ИК канюля в аорте остается на месте и используется для направления крови в гемофильтр. Таким образом кровь удаляется из корня аорты, проходит через гемофильтр, а затем возвращается в правое предсердие через венозный катетер. Такое направленное движение крови имеет логическое обоснование, поскольку при кардиохирургических операциях большинство провоспалительных медиаторов и цитокинов высвобождается в кровоток в легких и сердце.

Таким образом, в корне аорты наблюдается наибольшая концентрация этих молекул, большее их количество поступает в гемофильтр, что делает фильтрацию более эффективной.

В таком модернизированном виде данная методика была впервые применена в детской больнице в Лондоне S.K. Neik и др. в 1991 году [21]. Ультрафильтрацию проводили в течение 10 минут после завершения ИК до достижения значений гематокрита 36–42%. Последующие исследования подтверждают удачный опыт применения МУФ в детской кардиохирургической практике [12, 22]. Во всех работах отмечалось уменьшение последствий постперфузионного синдрома за счет увеличения гематокрита, уменьшения частоты развития кровотечений и отеков. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано улучшение перфузии органов, функции сердца, гемодинамики и уменьшение случаев легочной дисфункции в послеоперационном периоде [15, 25, 29].

Первое применение ультрафильтрации у взрослых пациентов было осуществлено в Швейцарии доктором J. Grunenfelder и др. в 2000 году [13]. В проспективном рандомизированном исследовании пациентам, перенесшим аортокоронарное шунтирование (АКШ) с применением ИК, проводилась модифицированная ультрафильтрация. Отмечалось снижение количества цитокинов и молекул адгезии клеток в крови, снижение в сыворотке крови уровня IL-6 и IL-8, молекул адгезии клеток.

Главным недостатком применения МУФ после ИК является отсутствие единого алгоритма, что, вероятнее всего, связано с недостаточной изученностью этой методики. Например, в некоторых исследованиях продолжительность ультрафильтрации составляет от 10 до 30 минут после ИК. Таким образом, объем проходящей через фильтр крови составлял около 1,5 л. Это может служить причиной сохранения выраженности синдрома системных проявлений воспаления в результате ограничения объема ультрафильтрации крови [6, 10]. Еще одна очевидная проблема — отсутствие достаточной информации об используемых фильтрах. Возможно, что процесс элиминации избыточного количества цитокинов зависит не только от технологии проведения МУФ, но и от материала мембранного фильтра. На практике часто применяются полисульфоновые фильтры с порами в 20–40 кДа. Они способны удалять некоторые провоспалительные медиаторы и цитокины, но часть эффекторов SIRS через такие фильтры пройти не способны [23]. Теоретически больший размер пор должен обеспечивать лучший результат, однако не стоит забывать, что некоторые противовоспалительные медиаторы

(IL-1RA, IL-1sRI, IL-10, TNFsRp55) также способны проникать в ультрафильтрат, нивелируя таким образом эффект этой процедуры [16, 20]. В целом МУФ оказывает значимое влияние на течение послеоперационного периода, уменьшая выраженность системного проявления воспаления, снижая риск кровотечения, позволяя достичь нормального уровня гемоглобина и гематокрита, стабильной гемодинамики, минимизировать гемотрансфузии.

Таким образом, применение МУФ по-прежнему является темой для научной дискуссии. Представляется перспективным изучение применения МУФ у кардиохирургических пациентов, перенесших открытые операции на сердце с использованием ИК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность патогенеза синдрома системных проявлений воспаления, индуцированного применением ИК в кардиохирургии, обосновывает необходимость поиска различных методов предупреждения осложнений и уменьшения их выраженности. Наиболее перспективным и эффективным является механический метод удаления медиаторов воспаления и цитокинов из крови больного. Эффективность применения такого метода напрямую зависит от времени начала элиминация этих соединений из крови пациента. Кроме того, большей эффективности можно достичь, применяя непрерывный вено-венозный способ ультрафильтрации. Несмотря на то что метод ультрафильтрации был внедрен в кардиохирургическую практику относительно недавно, уже имеется значительное количество исследований, посвященных данному методу, что говорит о его эффективности и значимости для клинической практики [5, 12, 23, 25].

Дальнейшее изучение методов ультрафильтрации у кардиохирургических пациентов при операциях на сердце с применением ИК необходимо для углубленного понимания физиологии и патофизиологии синдрома системного проявления воспаления, индуцированного проведением ИК, а также для последующей формулировки клинических рекомендаций для применения в кардиохирургической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирсанова В.Н., Мерунко А.А., Ковалев И.А. Влияние модифицированной ультрафильтрации на интенсивность перекисного окисления липидов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2000. – № 2. – С. 97. [Kirsanova VN, Merunko AA, Kovalev IA. Effect of modified ultrafiltration on lipid peroxidation. *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000;(2):97. (In Russ).]
2. Осипов В.П. Основы искусственного кровообращения. – М.: Медицина, 1976. [Osipov VP. Fundamentals of cardiopulmonary bypass. Moscow: Medicine; 1976. (In Russ).]
3. Свирко Ю.С., Подоксенов Ю.К., Шипулин В.М., Мерунко А.А. Влияние метода ультрафильтрации на показатели системы гемостаза в кардиохирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2000. – № 1–2. – С. 53–6. [Svirko YS, Podoksenov UK, Shipulin VM, Merunko AA. The impact on the performance of the method ultrafiltration system hemostasis in cardiac surgery. *Pathology of the Circulatory and Cardiac Surgery*. 2000;(1-2):53-6. (In Russ).]
4. Шипулин В.М., Мерунко А.А. Ультрафильтрация крови в детской кардиохирургии. – Томск: STT, 2002. – С. 100–34. [Shipulin VM, Merunko AA. Ultrafiltration of the blood in pediatric cardiac surgery. Tomsk: STT; 2002:100-34. (In Russ).]
5. Bennett MJ, Rajakaruna C, Bazerbashi S, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass (and renal outcome) using two systems of extracorporeal circulation: a retrospective review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(6):760-4. doi: 10.1093/icvts/ivt057.
6. Boga M, Islamoglu F, Badak I, et al. The effects of modified hemofiltration on inflammatory mediators and cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 2000;15(2):143-50. doi: 10.1177/026765910001500209.
7. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*. 1992;268(24):3452-5. doi: 10.1001/jama.1992.03490240060037.
8. Busbridge NJ, Grossman AB. Stress and the single cytokine: interleukin modulation of the pituitary-adrenal axis. *Mol Cell Endocrinol*. 1991;82(2-3):209-14. doi: 10.1016/0303-7207(91)90021-j.
9. Chenoweth DE, Steven W, Cooper BA, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med*. 1981;304(9):497-503. doi: 10.1056/nejm198102263040901.
10. Despotis GJ, Levine V, Filos KS, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass: the effect on anti-Xa and anti-IIa heparin activity. *Anesth Analg*. 1997;84 (3):479-483. doi: 10.1097/00000539-199703000-00002.
11. Dordill FD, Hill E, Gerish RA. Some physiologic aspects of the artificial heart problem. *J Thorac Surg*. 1952;24:134-50.
12. Golab HD, Kissler J, de Jong PL, et al. Clinical outcome and blood transfusion after infant cardiac surgery with a routine use of conventional ultrafiltration. *Perfusion*. 2014;30(4):323-1. doi: 10.1177/0267659114546946.
13. Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A, et al. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass with-

- out clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(1):77-83. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00355-3.
14. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today.* 1990; 11(12): 443-9. doi: 10.1016/0167-5699(90)90173-7.
 15. Jaaly E, Zakkar M, Fiorentino F, Angelini GD. Pulmonary protection strategies in cardiac surgery: are we making any progress? *Oxid Med Cell Longev.* 2015. Published online.
 16. Kluczewski G, Gierak D, Kaczmarek A, et al. Continuous veno-venous haemofiltration in adult intensive therapy. *Anestezjol Intens Ter.* 2011; 43(2):80-4.
 17. Clive LR, Brown JR, Fitzgerald D, et al. Attenuating the systemic inflammatory response to adult cardiopulmonary bypass: a critical review of the evidence base. *J Extra Corpor Technol.* 2014, September; 46(3):197-211.
 18. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, et al. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation.* 2001;104 (12 Suppl 1):253-9. doi: 10.1161/hc37t1.094931.
 19. Mao H, Katz N, Ariyanon W, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Med.* 2013; 3(3):178-99.
 20. Miyamoto T, Yoshimoto A, Tatsu K, et al. Zero mortality of continuous veno-venous hemodiafiltration with pmma hemofilter after pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;17(4):352-5. doi: 10.5761/atcs.0a.10.01584.
 21. Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion.* 1991;6(1):41-50. doi: 10.1177/026765919100600106.
 22. Naik SK, Balaji S, Elliott MJ. Modification ultrafiltration improves hemodynamics after cardiopulmonary bypass in children. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:37A.
 23. Papadopoulos N, Bakhtiar F, Grün V, et al. The effect of normovolemic modified ultrafiltration on inflammatory mediators, endotoxins, terminal complement complexes and clinical outcome in high-risk cardiac surgery patients. *Perfusion.* 2013;28(4):306-14. doi: 10.1177/0267659113478450.
 24. Pullicino EA, Carli F, Poole S, et al. The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymphokine Res.* 1990;9(2):231-8.
 25. Ricci Z, Polito A, Netto R, et al. Assessment of modified ultrafiltration hemodynamic impact by pressure recording analytical method during pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(4):390-5. doi: 10.1097/pcc.0b013e31828a7113.
 26. Ronco C, Bellomo R. Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs.* 2002;25(8):733-47.
 27. Shumacker HB, Jr. John Heysham Gibbon, jr (1903–1973). Washington D.C.: NAS; 1982.
 28. Torina AG, Petrucci O, Oliveira PP, et al. The effects of modified ultrafiltration on pulmonary function and transfusion requirements in patients underwent coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(1):59-65. doi: 10.1590/S0102-76382010000100014.
 29. Torina AG, Silveira-Filho LM, Vilarinho KA, et al. Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery bypass grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(3):663-70. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.04.012.
 30. Westaby S. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *Thorax.* 1983;38(5):321-5. doi: 10.1136/thx.38.5.321.

◆ Информация об авторах

Геннадий Григорьевич Хубулава — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Сергей Павлович Марченко — д-р мед. наук, профессор, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Виталий Владимирович Суворов — ассистент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: vitalikkrak@gmail.com.

Екатерина Викторовна Дубова — ординатор, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: katrin@dr.com.

Gennadiy G. Khubulava — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Sergey P. Marchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Vitaliy V. Suvorov — Assistant Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: vitalikkrak@gmail.com.

Ekaterina V. Dubova — Resident doctor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: katrin@dr.com.

УДК: 616-073.75+616-073.755.4
DOI: 10.17816/PED71111-119

ЛУЧЕВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ У ДЕТЕЙ

© А.И. Крылова, Е.А. Сотникова, А.Б. Гольбиц

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

Контактная информация: E-mail: a_golbits@mail.ru – Александра Борисовна Гольбиц

Статья принята к печати 11.01.2016

Резюме. Использование метода искусственного контрастирования при проведении традиционного рентгенологического исследования (рентгенографии, рентгеноскопии), компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии играет важную роль в получении информации, которая в ряде случаев является основной для решения диагностических задач и выбора метода лечения пациента, в частности в онкологии. Существуют особенности введения контрастных препаратов у детей. Использование небольших объемов контрастного вещества (КВ) (1,5–2 мл/кг), применение катетеров малого диаметра и особенности сосудистого доступа осложняют введение контрастных веществ у новорожденных и детей младшего возраста. Если используемый кровеносный сосуд тонкий, то необходимо введение контрастного вещества вручную с визуальным контролем для уменьшения риска травматизации сосуда. Доза контрастного вещества рассчитывается с учетом массы тела и концентрации контрастного препарата. Скорость введения КВ зависит от количества и его концентрации, диаметра катетера. Важно придерживаться температурного режима при введении контрастного препарата. Как любой инвазивный метод, контрастное исследование сопряжено с рядом осложнений. У детей наиболее частыми осложнениями являются аллергические реакции и нарушение функции почек. Следует помнить, что оценка функции почек у детей должна производиться с использованием формулы Шварца. Общие принципы предупреждения аллергических реакций у детей аналогичны таковым у взрослых и включают в себя премедикацию с антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами. Для уменьшения лучевой нагрузки необходимо использовать современные МСКТ и использовать специальные программы уменьшения лучевой нагрузки.

Ключевые слова: дети; рентгенологические исследования; контрастные вещества.

THE USE OF CONTRAST MEDIA IN RADIOLOGY IN CHILDREN

© A.I. Krylova, E.A. Sotnikova, A.B. Golbits

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: a_golbits@mail.ru – Aleksandra B. Golbits

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 111–119

Accepted: 11.01.2016

Abstract. Using of contrast media (CM) during traditional x-ray examination, CT, MRI plays an important role in obtain information. This information can be crucial for the final diagnosis or making choice of treatment in different areas of medicine, like surgery, pediatrics, oncology, etc. Principles regarding contrast media utilization and associated adverse events are generally similar between children and adults, but of course have some important differences. The main peculiarities of introducing contrast in children are: using small volume of contrast media (1,5–2 ml/kg); small gauge angiocatheters (for example, 24-gauge) located in tiny peripheral vessels. It makes performing this method more hard in newborns and small children. Dose of CM is calculated according body weight and concentration of the stuff. It is important not to forget about optimal temperature mode during introducing CM. As any invasive method introducing of CM can be associated with some complications. The most frequent complications in pediatric patients are contract-induced allergy and contract-induced nephrotoxicity. The assessment of renal function in children is determined by the special formula (Schwartz Equation). General guidelines for the prevention of allergic-like reactions in children are similar to those used for adult patients and include premedication regimen, using a combination of corticosteroid and antihistamine. It is necessary to apply modern multi-layer spiral CT and special programs for reducing radiation exposure.

Keywords: children; contrast media; x-ray examinations.

ВВЕДЕНИЕ

Использование метода искусственного контрастирования при проведении традиционных рентгенологических исследований (рентгенографии, рентгеноскопии), компьютерной и магнитно-резонансной томографий играет важную роль для решения диагностических задач и выбора методов лечения пациентов. Разработаны алгоритмы лучевых исследований с контрастным усилением для взрослых, но нет четких рекомендаций применения контрастных веществ (КВ) в педиатрии. Хотя общие принципы использования контрастного вещества и связанные с этим побочные реакции и осложнения, как правило, похожи у детей и у взрослых, необходимо конкретизировать основные их отличия для детей. При этом крайне важно обратить внимание на возможные реакции и осложнения при применении контрастных веществ.

КОНТРАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РОССИИ

В настоящее время для лучевой диагностики различных заболеваний внутренних органов используют рентгеновские лучи, явления магнитного резонанса и ультразвук. Возможности любого из этих видов диагностики многократно увеличиваются при использовании контрастных средств, которые можно разделить на 3 группы [1]:

- 1) рентгеноконтрастные средства (РКС);
- 2) магнитно-резонансные контрастные средства (МРКС);
- 3) ультразвуковые контрастные средства (УЗКС).

В то время как история разработки РКС началась практически сразу после открытия В.К. Рентгеном X-лучей в 1895 году, МРКС и УЗКС применяются в медицине лишь несколько десятилетий. Именно в разработке препаратов последних двух групп контрастных средств в последние годы заметен наиболее быстрый прогресс. Однако широкое использование в практическом здравоохранении методов диагностики с помощью рентгеновских лучей требует постоянного совершенствования и разработки новых препаратов группы РКС.

РКС делятся на две группы [28]:

- 1) рентгенонегативные, пропускающие рентгеновские лучи (диоксид углерода, азот, кислород, ксенон и другие газы);
- 2) рентгенопозитивные, задерживающие рентгеновские лучи (йодзамещенные и не содержащие йод вещества).

Рентгенопозитивные препараты имеют более высокую плотность, чем мягкие ткани и кости. Их плотность определяется атомной массой элементов, входящих в состав РКС. Ее увеличение приво-

дит к повышению контрастирования внутренних органов. Плотность мягких тканей примерно равна плотности воды ($0,92-1,06 \text{ г/см}^3$), плотность йода — $4,94 \text{ г/см}^3$ и бария — $3,51 \text{ г/см}^3$.

В качестве элементов, включаемых в РКС, наиболее приемлемыми оказались йод и барий. Препараты бария (сульфат бария) более полувека применяются для контрастирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), их главное достоинство — фармакологическая инертность, однако они неприменимы для паренхиматозных органов и сосудов.

Для целей ангиографии, урографии, холецистографии, миелографии и других разновидностей этих методов начиная с 50-х годов все шире используются органические йодсодержащие РКС.

Среди них выделяют ионные и неионные; мономерные и димерные йодсодержащие РКС. По результатам существующих доклинических и клинических исследований неионные РКС, по сравнению с ионными, обладают большей безопасностью и лучшей переносимостью.

Внедренные в медицинскую практику до 1969 года йодсодержащие органические РКС представляют собой соли, диссоциирующие в водных растворах. Их ионный характер и, следовательно, гиперосмоларность (в 5 раз выше, чем осмотичность крови) обуславливают ряд побочных эффектов: гипотонию, нефропатию, увеличение проницаемости капилляров, болезненность сосудов, тошноту, рвоту и др. Поэтому заметным шагом на пути улучшения переносимости РКС стало создание неионных препаратов, осмотичность которых в 2–3 раза ниже по сравнению с ионными РКС. Начиная с 80-х годов прошлого столетия были созданы и внедрены стабильные трийодированные мономерные неионные РКС (иогексол, иопромид и др), которые обладали хорошей диагностической эффективностью и безопасностью. Тем не менее в нашей стране неионные РКС пока не полностью вытеснили ионные.

Все трийодзамещенные органические РКС классифицируются следующим образом.

I. Ионные

1. Мономерные (производные бензойной кислоты: диатризоат, иокситаламат, йоталамат, метризоат, йодамид).
2. Димерные (производные ариламиноацетиламин-йодбензойной кислоты (йоксаглат):
 - полиметиленовые димеры трийодбензойной кислоты (йодипамид, йодоксамат, йотроксат).

II. Неионные

1. Мономерные (йопамидол, йопромид, иогексол).
2. Димерные (йотролан, йодиксанол).

Частота побочных реакций зависит от используемого типа контрастного средства (ионное или

неионное). Оказывает влияние также его концентрация, объем, темп инъекции и факторы, зависящие от пациента.

РКС, применяемые для холеграфии и ангиографии, отличаются особенностями фармакокинетики и вводятся внутрь либо внутривенно, либо интратеряльно.

Внутривенные холецистографические вещества проникают через клеточные мембраны, активно секретируются печенью и диффундируют в желчные протоки. Они экскретируются печенью в неизменном виде.

Определенная часть холеграфических йодсодержащих РКС выделяется из организма с мочой, что необходимо учитывать при рентгенологическом исследовании больных с патологическими состояниями почек.

Особенностью фармакокинетики ангиоурографических средств является их циркуляция в сосудистом русле вне связи с белками и высокая (отчасти поэтому) скорость их экскреции почками (при условии нормального функционирования мочевыделительной системы). Они обычно экскретируются почками в неизменном виде.

На основании изучения механизмов транспорта РКС, их взаимодействия с белками плазмы, форменными элементами крови, мембранными структурами печени и почек сформулирована теория органотропности РКС, суть которой заключается в существовании для холецистографических РКС транспортных систем в клеточных мембранах, функционирующих по принципу молекулярного «узнавания», а для урографических РКС — специальных механизмов секреции и концентрирования в почечных канальцах.

Побочные реакции на внутрисосудистое введение ионных ангиоурографических РКС возникают примерно в 12 % случаев, причем некоторые из них требуют проведения экстренных реанимационных мероприятий [19]. Несмотря на создание в последние десятилетия новых, менее токсичных РКС, проблема безопасности их использования остается весьма актуальной.

Побочные явления, вызываемые РКС, разделяют на хемотоксические и атопические (анафилактикоидные и аллергические).

Атопические реакции, индуцируемые РКС, обусловлены высвобождением гистамина и других медиаторов. Они встречаются чаще у пациентов, склонных к аллергическим заболеваниям, и представляют главную опасность при клиническом использовании РКС. Хемотоксические эффекты присутствуют практически всегда и объясняются осмотической активностью РКС (снижением гематокрита вследствие выхода в сосудистое русло ткане-

вой жидкости и воды из клеток крови; осмотическим диурезом после попадания молекул РКС в просвет почечных канальцев), их липофильностью, электрическим зарядом, способностью взаимодействовать с биомакромолекулами и др. В отдельных участках центральной нервной системы (ЦНС) нет гематоэнцефалического барьера. Прямое действие контрастных средств на эти зоны (оно тем выше, чем выше осмотичность РКС) и может быть причиной побочных эффектов, таких как тошнота и рвота.

Можно классифицировать побочные реакции в зависимости от степени их выраженности:

- мягкие: тошнота, рвота, ощущение жара в сердце, покраснение, мягкая крапивница, чихание;
- промежуточные: легкая гипотензия, генерализованная крапивница, легкий бронхоспазм, диффузная эритема, сосудистый отек;
- тяжелые: гипотензия (систолическое давление меньше 70 мм рт. ст.), отек легких, отек надгортанника, тяжелый бронхоспазм, сердечная аритмия, остановка сердца.

Для уменьшения риска развития анафилактикоидных реакций следует применять премедикацию (предварительное введение антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов, адреномиметиков и др.).

Для предупреждения хемотоксических реакций используют противорвотные средства (метоклопрамид). Это особенно необходимо при введении ионных высокоосмотичных РКС.

При подозрении на возможность появления аллергических реакций до введения РКС необходимо сделать прямой и непрямой базофильный тест (тест Шелли для диагностики аллергических заболеваний).

ПРИМЕНЕНИЕ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ У ДЕТЕЙ

Йодсодержащие внутривенные контрастные вещества

Осмотическая активность КВ — важное физическое свойство. Описаны различные осложнения при внутривенном введении йодсодержащих КВ, которые могут быть связаны с этим физическим свойством, в том числе побочные эффекты по типу атопических реакций, осложнения после экстравазации КВ [3].

Осмотичность КВ имеет особое значение у новорожденных и маленьких детей. Эти пациенты считаются особенно восприимчивыми к скорости введения и имеют более низкую толерантность к внутрисосудистой осмотической нагрузке по сравнению со взрослыми. Введение гиперосмолярного КВ может привести к миграции жидкости из мягких тканей в кровеносные сосуды, следовательно, к увеличению объема циркулирующей крови.

Если скорость введения велика, в результате может развиться сердечная недостаточность и отек легких. У детей с уже существующей значительной сердечной недостаточностью особое внимание должно быть уделено использованию изосмотического КВ.

Вязкость КВ: существует прямая взаимосвязь между вязкостью и давлением, направленным на введение контраста. Попытки введения вязкого КВ с большой скоростью через катетер небольшого диаметра могут привести к повреждению сосуда, а также к невозможности достижения нужной скорости введения. Существуют различные способы изменения вязкости КВ. Кроме того, вязкость КВ не прямо пропорциональна концентрации йода. К примеру, вязкость йопамидола при условии использования в одинаковой температуре увеличивается параллельно концентрации и составляет 2,0 сантипуаза (сП) при дозировке 200 мг/мл и 9,4 сП — 370 мг/мл.

Вязкость КВ зависит от температуры. При повышении температуры вязкость уменьшается, что позволяет увеличить скорость введения. Исследование Вергара и Сенуэла, которое включало взрослых и детей, показало, что увеличение температуры вводимого КВ привело к меньшему количеству побочных эффектов после инъекции по сравнению с КВ комнатной температуры [27].

Особенности введения контрастных веществ детям

Использование небольших объемов КВ (1,5–2 мл/кг), применение катетеров малого диаметра и особенности сосудистого доступа осложняют введение КВ у новорожденных, грудничков и детей младшего возраста. Исследование Амарэла и др. [5] показало, что периферические катетеры 24-го калибра безопасно использовать при максимальной скорости введения 1,5 мл/с и с максимальным давлением до 150 фунтов на квадратный дюйм (PSI). Если используемый кровеносный сосуд тонкий, то необходимо введение КВ вручную, с визуальным контролем для уменьшения риска травматизации сосуда. Так как многие используемые в настоящее время центральные венозные катетеры не одобрены для таких инъекций, следует с особым вниманием выбирать периферический катетер, учитывая допустимое давление. Экстравазация контраста у детей имеет такие же симптомы как и у взрослых. В исследовании среди 554 детей, у которых был использован шприц-инжектор для введения йодсодержащего КВ, было зафиксировано 0,3 % экстравазаций. Большинство кровоизлияний в педиатрической практике проходят без дальнейших осложнений. (Исследование Van и др. [4] показало, что в 15 из 17 случаев

экстравазации КВ у детей была минимальной степени тяжести или без побочных эффектов).

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Предупреждение аллергических реакций

Общие рекомендации по профилактике аллергических реакций у детей аналогичны тем, которые используются для взрослых пациентов [11, 13]. Примеры премедикации в педиатрической практике с использованием комбинации кортикостероидов и антигистаминных препаратов: преднизолон из расчета 0,5–0,7 мг/кг, но не более 50 мг вводится за 13, 7 и 1 час до исследования; димедрол из расчета 1,25 мг/кг, не более 50 мг за час до исследования. Следует учитывать, что аллергические реакции могут произойти и после премедикации.

Дети реже страдают лекарственной аллергией, чем взрослые, но у больных детей на фоне основного заболевания (системной красной волчанки, бронхиальной астмы и др.) чаще, чем у здоровых, развивается лекарственная аллергия [23].

Для развития лекарственной аллергии большое значение имеет предшествующая сенсibilизация ребенка, особенно веществами белковой природы. Развитие лекарственной аллергии зависит от вида лекарственного препарата или от индекса сенсibilизации, а также от индивидуальных способностей организма ребенка [9, 10].

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ

Оценка функции почек у детей

Креатинин является продуктом распада скелетных мышц, и скорость его синтеза пропорциональна мышечной массе. Мышечная масса зависит от целого ряда факторов, в том числе возраста пациента, пола и уровня физической активности. Таким образом, нормальные концентрации креатинина сыворотки очень изменчивы в педиатрической практике, даже при сохранной функции почек. Нормальная концентрация сывороточного креатинина у детей увеличивается с возрастом, при этом значения верхних пределов нормы всегда меньше, чем у взрослых [18].

Креатинин сыворотки не используется как единственный маркер нарушения функции почек по нескольким причинам. Во-первых, нормальная концентрация креатинина в сыворотке крови не означает, что функция почек сохранена. Например, увеличение креатинина от 0,4 до 0,8 мг/мл у 10-летнего пациента могло бы быть клинически значимым и предполагать некоторую степень нарушения функции почек, хотя оба значения могут быть допустимы

для пациента его возраста. Концентрация креатинина сыворотки может не изменяться до тех пор, пока клубочковая фильтрация значительно не снизится. Во-вторых, в условиях острой почечной недостаточности увеличение концентрации креатинина сыворотки может занять несколько дней.

Оценка уровня мочевины крови также не является патогномичным симптомом нарушения функции почек. Концентрация мочевины зависит от множества факторов, помимо функции почек, в том числе от ежедневного рациона белков, функции печени и гидратации пациента.

Функцию почек у детей можно оценить с помощью скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Важно отметить, что две формулы для расчета детской СКФ (см. ниже) отличаются от формул, которые применяются у взрослых. Расчет СКФ у детей требует знания концентрации креатинина сыворотки пациента и его роста.

Измерение СКФ у детей

Существует несколько лабораторных методов измерения концентрации креатинина сыворотки. Эти методы дают разные результаты. Не рекомендуется для оценки СКФ у детей метод щелочного пикрата (Jaffe), который имеет калибровку, прослеживаемую при спектроскопии массы растворимых изотопов [6, 7, 8, 14–17, 22, 25, 26].

Уравнение 1: (исходное уравнение Шварца)

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = (K \times \text{рост}) / \text{креатинин сывороточный,}$$

где K = константа, зависящая от возраста ребенка ($K=0,33$ у недоношенных детей; $K=0,45$ у младенцев до 1 года; $K=0,55$ у детей до 13 лет; $K=0,70$ у юношей из-за предполагаемого увеличения мышечной массы; K — для девушек остается постоянной 0,55);
рост в сантиметрах;
сывороточный креатинин в мг/дл.

По этой формуле (рекомендованной NKDEP) считается, что функция почек не нарушена при $\text{СКФ} \geq 75$ мл/мин/1,73 м².

Уравнение 2:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = (0,41 \times \text{рост}) / \text{креатинин сывороточный,}$$

где рост в сантиметрах;
сывороточный креатинин в мг/дл.

Контрастные вещества для исследования желудочно-кишечного тракта

У детей чаще всего используются КВ на основе бария. Эти препараты можно вводить через рот, пря-

мую кишку, стомы или зонды, находящиеся в желудочно-кишечном тракте. Данные контрастные препараты, как правило, противопоказаны пациентам с подозрением или установленной перфорацией органа ЖКТ. В таких ситуациях препаратом выбора будут йодсодержащие КВ [21].

Как и в случае с внутривенными йодсодержащими КВ, при выборе пероральных РКС следует учитывать их осмолярность [12]. Гиперосмолярные йодсодержащие КВ в желудочно-кишечном тракте могут вызвать перемещение жидкости из просвета через стенку кишки и экстравазальное распространение между мягкими тканями и кровеносными сосудами. Новорожденные и дети старшего возраста с сердечной и почечной недостаточностью могут быть наиболее восприимчивы к такого рода осложнениям. У таких больных следует использовать низкоосмолярные или изоосмолярные КВ для исследования верхних отделов пищеварительного тракта. Что касается ректального применения, высокую осмолярность КВ обычно разбавляют до низкой осмолярности и до достаточной концентрации йода, необходимой для диагностической визуализации.

Высокоосмолярных йодсодержащих КВ следует избегать у детей с риском аспирации, так как это может вызвать химический пневмонит с последующим отеком легких [20]. Аспирация больших объемов контрастирующих веществ на основе бария и пероральных йодсодержащих контрастных средств может привести к летальному исходу [24].

Контрастное усиление аорты и печени при мультиспиральной компьютерной томографии (64-спиральной) брюшной полости в педиатрии

При проведении компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением у детей доза КВ рассчитывается с учетом массы тела и концентрации контрастного препарата. Внутривенный доступ, количество КВ, а также сроки начала сканирования у детей трудно стандартизировать.

Нередко объем введенного контрастного препарата зависит от вида исследования, для КТ-ангиографии (КТА) и перфузии требуется меньший объем, чем для исследований паренхиматозных органов.

Успех исследования сосудов КТА зависит от правильно подобранных параметров сканирования и методики инъекции контрастного препарата, в том числе его объема, концентрации, скорости введения, времени задержки сканирования.

Время задержки отличается у каждого пациента, оно зависит от показателей гемодинамики, места установки внутривенного доступа и скорости введения КВ. Начало КТА должно совпадать

с достижением пика концентрации КВ в просвете исследуемого сосуда, а продолжительность сбора данных должна быть сопоставима с протяженностью плато концентрации контрастного препарата в сосуде.

Если у взрослых можно использовать усредненные величины времени задержки поступления контрастного препарата, то у детей в связи с высокой скоростью кровотока и частотой сердечных сокращений это сделать трудно, поэтому чаще всего врач выбирает полуавтоматический режим и начинает ручную сканирование при достижении РКС зоны интереса.

Однако в отличие от КТА, существенное снижение количества КВ не применимо для КТ брюшной полости. Это связано с тем, что повышение контрастности в КТА зависит от скорости введения КВ, в то время как усиление контрастности в печеночной паренхиме в основном зависит от количества общей массы вводимого йода (т.е. концентрация в общем объеме КВ). Масса тела (точнее г йод/кг массы тела) является наиболее важным фактором, влияющим на контрастное усиление печени. Величина печеночного паренхиматозного усиления линейно уменьшается с увеличением массы тела больного. Таким образом, при обследовании больших пациентов общая нагрузка йодом должна быть увеличена для достижения полноценного печеночного контрастного усиления. Йодная нагрузка может быть увеличена за счет увеличения концентрации КВ, объема или скорости введения.

Скорость введения РКС у детей определяется возрастом и калибром установленного катетера и варьирует от 0,5 до 4 мл/с в зависимости от диаметра катетера, возраста и веса ребенка, целей исследования. В целом чем младше ребенок, тем медленнее скорость, и у детей в возрасте нескольких дней скорость может быть установлена 0,5–1,0 мл/с.

С появлением новых технологий КТ и новых КВ появилась клиническая необходимость пересмотра и переоценки традиционного подхода введения КВ у детей для контрастирования головы, брюшной полости, малого таза.

В подавляющем большинстве случаев у детей 2–12 лет достаточно скорости введения 1,5 мл/с для исследований головы, шеи, грудной клетки и 2 мл/с для исследования брюшной полости. При ангиографических исследованиях скорость составляет 2,0–4,0 мл/с в зависимости от возраста ребенка и типа катетера. Для маленьких детей с установленным катетером 0,8 × 25 мм скорость устанавливается 2 мл/с и ниже, для младенцев предпочтительнее введение контрастного препарата от руки со скоростью 1 мл/с или меньше.

Предпочтительнее использование неионного препарата с содержанием йода 300–320 мг/мл, так как использование низкого напряжения при исследованиях детей уменьшает потребность в высокой концентрации вводимого препарата. Напряжение 80 кВ увеличивает чувствительность к контрасту на 50% [2], и высокая концентрация вводимого препарата может вызвать значительные артефакты в верхней полой вене.

Доза вводимого препарата зависит от зоны исследования. При исследованиях головы, шеи, грудной клетки достаточно 1,5 мл/кг, при сканировании живота объем препарата составляет 2 мл/кг, максимум — 125–150 мл в зависимости от возраста и веса ребенка.

Максимальная скорость введения	Наружный диаметр катетера
5,0 мл/с	1,7–1,2 мм
4,0 мл/с	1,0 мм
2,5 мл/с	0,8 мм
1,0 мл/с	0,7 мм

При использовании КТ-перфузии требуется стандартное введение контрастного препарата из расчета не более 40 мл.

Инфузия со скоростью 1,0 мл/с обычно используется для рутинного исследования брюшной полости у новорожденных, а у детей 5–6 лет скорость введения может быть 3 мл/с (у взрослых пациентов скорость введения обычно 3–4,53 мл/с).

Время начала или отсрочки сканирования является решающим фактором для оптимального контрастного усиления. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) позволяет сканировать брюшную полость в течение нескольких секунд. В результате время сканирования в детской практике становится гораздо более важным и сложным показателем, чем у взрослых. Использование тестового среза и автоматическое отслеживание болюса — оптимальная методика контрастирования у детей. В последнее время некоторые исследователи рекомендуют выполнять эмпирическую задержку в 20 секунд после завершения автоматического введения КВ при МСКТ брюшной полости у детей в возрасте от 18 месяцев до 12 лет.

Применение 20-секундных постинъекционных задержек кажется более разумным подходом, особенно у маленьких детей, которым необходимо меньше КВ, при этом период порто-венозной циркуляции вводимого контрастного средства более короткий и, следовательно, короче время задержки сканирования. Для получения изображений (МСКТ) печени очень раннее сканирование, вероятно, приводит к неадекватному контрастному усилению паренхимы печени.

Таким образом, скорость введения РКС, объем введения, время задержки сканирования могут варьировать в зависимости от типа компьютерных томографов, параметров сканирования и протоколов введения КВ.

Чтобы добиться последовательного контрастирования аорты, сосудов и паренхимы печени у детей, при 64-МСКТ брюшной полости важно ввести адекватное количество КВ (должно быть скорректировано по весу пациента для всех возрастов) с адекватной скоростью введения, выбором правильного протокола сканирования.

Снижение лучевой нагрузки при КТ у детей

После внедрения спиральной компьютерной томографии в 1989 году и мультиспиральной КТ незадолго до конца прошлого века эти виды исследования получили широкое распространение в клинической практике. Это было вызвано множеством преимуществ: сверхбыстрое сканирование (близкое к реальному масштабу времени); отсутствие артефактов от дыхания и движений пациента; автоматическое изменение протокола проведения исследования в зависимости от частоты сердечных сокращений и дыхания пациента; наиболее полная реализация возможности изучения динамических процессов (перфузия миокарда, выявление очагов ишемии, перфузия головного мозга); объемное (спиральное) сканирование с толщиной среза 0,5 мм; большое число срезов для создания высококачественных трехмерных реконструкций (МСКТ-ангиография, исследование костной системы); высокая пропускная способность системы (исследование выполняется на одной задержке дыхания); оптимальное использование контрастных препаратов — снижение объема КВ, вводимого внутривенно, с одновременным значительным улучшением качества получаемого изображения. Оба метода позволяют потенциально получать изображения быстрее, обрабатывать изображения большего объема или получать тот же объем сканирования с еще большим геометрическим разрешением.

В современных машинах используются следующие программы снижения лучевой нагрузки:

- МСКТ Phillips-O-MAR;
- МСКТ GE-ASIR (Adaptive Statistical Iterative Reconstruction);
- МСКТ Toshiba-AIDR 3D (Adaptive Iterative Dose Reconstruction).

Сама возможность использования КТ без анестезии при минимальной седации по сравнению с длительным МР-исследованием под наркозом открыли компьютерные томографы для педиатрической практики. Возможность обследовать большие объемы в течение нескольких минут особенно приветствуется

в педиатрии, например, для оценки стадирования злокачественных лимфом. Еще более важным фактором для детей является наличие сниженной коллимации среза для лучшего геометрического разрешения в Z-оси на новых сканерах без уменьшения в объеме покрытия. У детей, по сравнению со взрослыми, органы меньших размеров и, как правило, меньше жиров, которые являются естественным контрастным слоем между органами с одинаковой плотностью. Поэтому так важно получить хорошее изображение и достаточное контрастное усиление во время артериальной, венозной, паренхиматозной фазы, а также добиться контрастирования чашечно-лоханочной системы и мочеточников во время экскреторной фазы. В настоящее время с внедрением новых томографов мы имеем достаточные мощность генератора или компьютерные мощности для многофазных изображений; доза облучения, однако, растет линейно с числом фаз сканирования. В связи с этим так важно иметь четкие показания к исследованию от врачей-специалистов, выполнить исследование сразу, с достаточным контрастированием, с использованием программ с уменьшением лучевой нагрузки. Кроме того, 3D-пост-обработка и использование VRT стали важным инструментом для лучшего понимания результатов КТ для радиологов и прежде всего врачей-клиницистов. Это устранило один из основных недостатков КТ по сравнению с МРТ — сканирование только в одной плоскости.

Таким образом, новые технические разработки и появление новых контрастных препаратов в значительной степени повысили медицинскую значимость КТ, а многофазные исследования позволили с большей вероятностью предположить гистологическое происхождение образований. Это привело к увеличению количества контрастных КТ-исследований, выполняемых у взрослых и детей. Все большее количество людей выполняют КТ, лучевая нагрузка на население растет еще больше, чем отдельная нагрузка на пациента. Сегодня под впечатлением от возможностей технологии большинство врачей-радиологов не учитывают, какое количество миллизивертов получает пациент за очень короткое время КТ-сканирования. Практически не осталось сомнений, что КТ стала крупнейшим источником медицинского облучения, приводящим в 40–67% к медицинскому облучению населения [2].

Биологический эффект ионизирующего излучения у детей требует особого рассмотрения в связи с их повышенной чувствительностью к рентгеновскому облучению. По сути, при одинаковой эффективной дозе биологический эффект и риск для жизни ребенка будет выше, чем для взрослого. Это в первую очередь связано с анатомическими осо-

бенностями у детей. Например, КТ нижних конечностей: у взрослых низкая эффективная доза, в связи с тем что костный мозг представлен жировой тканью, в отличие от маленьких пациентов, у которых значительная часть красного костного мозга подвергнется воздействию. На клеточном и субклеточном уровнях пролиферация в период роста является одним из очевидных факторов повышенной восприимчивости.

Так как большинство злокачественных опухолей, индуцированных облучением, проявляются лишь через несколько лет или десятилетий после облучения, взрослые пациенты могут умереть естественной смертью до того, как проявится индуцированный рак; у детей есть больше шансов дожить до клинических проявлений опухоли. Щитовидная и молочная железы характеризуются более высокой радиочувствительностью в детском возрасте.

До недавнего времени было привычным, что радиологи применяют правила взрослого протокола для детей. Абсолютная сообщаемая энергия у детей меньше в соответствии с меньшим объемом подвергающихся облучению тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование метода искусственного контрастирования при проведении лучевых исследований играет важную роль в получении информации, которая в ряде случаев является основной для решения диагностических задач и выбора метода лечения пациента, в частности в онкологической практике.

Существуют особенности введения контрастных препаратов у детей. Использование небольших объемов КВ (1,5–2 мл/кг), применение катетеров малого диаметра и особенности сосудистого доступа осложняют введение КВ у новорожденных и детей младшего возраста. Если используемый кровеносный сосуд тонкий, то необходимо введение КВ вручную, с визуальным контролем для уменьшения риска траматизации сосуда.

Доза КВ рассчитывается с учетом массы тела и концентрации контрастного препарата.

Скорость введения КВ зависит от количества и его концентрации, диаметра катетера.

Важно придерживаться температурного режима при введении контрастного препарата.

Как любой инвазивный метод, контрастное исследование сопряжено с рядом осложнений. У детей наиболее частыми осложнениями являются аллергические реакции и нарушение функции почек. Следует помнить, что оценка функции почек у детей должна производиться с использованием формулы Шварца. Общие принципы предупреждения

аллергических реакций у детей аналогичны таковым у взрослых и включают в себя премедикацию с антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами.

Для уменьшения лучевой нагрузки необходимо использовать современные МСКТ и специальные программы уменьшения лучевой нагрузки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ростовцев М.В., ред. Атлас рентгеноанатомии и укладок: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 17–30. [Rostovcev MV. Atlas of radiological anatomy and styling. M.: GEOTAR-Media; 2015:17–30. (In Russ).]
2. Abada HT, Chen X, Hennequin R, et al. Low-kilovoltage multi-detector row chest CT in adults: feasibility and effect on image quality and iodine dose. *Radiology*. 2004;231:169–74. doi: 10.1148/radiol.2311030191.
3. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. 2013;9:47–53.
4. Adusumilli S, Cohan RH, Dunnick NR, et al. Frequency, management, and outcome of extravasation of nonionic iodinated contrast medium in 69,657 intravenous injections. *Radiology*. 2007;243:80–7. doi: 10.1148/radiol.2431060554.
5. Amaral JG, BenDavid G, Daneman A, et al. Safety of power injector use in children as measured by incidence of extravasation. *Am J Roentgenol*. 2006;187:580–3. doi: 10.2214/AJR.05.0667.
6. Auran A, Shao L, Warady BA. Nephrogenic fibrosing dermopathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1307–11. doi: 10.1007/s00467-006-0174-7.
7. Benador N, Breisch E, Chadwick AE, Krous HF, et al. Nephrogenic systemic fibrosis with multiorgan involvement in a teenage male after lymphoma, Ewing's sarcoma, end-stage renal disease, and hemodialysis. *Pediatr Dev Pathol*. 2007;10:395–402. doi: 10.2350/06-05-0093.1.
8. Blumberg M, Colome-Grimmer MI, Huttenbach Y, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy in a patient with systemic lupus erythematosus and acute lupus nephritis. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:E36–9. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00437.x.
9. Callahan MJ, Poznauskis L, Taylor GA, Zurakowski D. Non-ionic iodinated intravenous contrast material-related reactions: incidence in large urban children's hospital – retrospective analysis of data in 12,494 patients. *Radiology*. 2009;250:674–61. doi: 10.1148/radiol.2503071577.
10. Caoili EM, Cohan RH, Ellis JH, et al. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *Am J Roentgenol*. 2008;191:409–15. doi: 10.2214/AJR.07.3421.
11. Cohan RH, Dillman JR, Ellis JH, et al. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. *Am J Roentgenol*. 2007;188:1643–7. doi: 10.2214/AJR.06.1328.

12. Cohen MD. Choosing contrast media for the evaluation of the gastrointestinal tract of neonates and infants. *Radiology*. 1987;162:447-56. doi: 10.1148/radiology.162.2.3541032.
13. Cohen MD, Herman E, Herron D, et al. Comparison of intravenous contrast agents for CT studies in children. *Acta Radiol*. 1992;33:592-5. doi: 10.1177/028418519203300620.
14. Cohan RH, Dillman JR, Ellis JH, et al. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *Am J Roentgenol*. 2007;189:1533-8. doi: 10.2214/AJR.07.2554.
15. Dharnidharka VR, Fennell RS, Wesson SK. Gadolinium and nephrogenic fibrosing dermopathy in pediatric patients. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1395. doi: 10.1007/s00467-006-0384-z.
16. Di Carlo JB, Gupta EA, Solomon AR. A pediatric case of nephrogenic fibrosing dermopathy: improvement after combination therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:914-6. doi: 10.1016/j.jaad.2006.01.023.
17. Dyer J, Frieden IJ, Jan F, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy: two pediatric cases. *J Pediatr*. 2003; 143:678-681. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00538-9.
18. Edelmann CM, Haycock GB J, Schwartz GJ, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58:259-63.
19. Eriksson J, Fjellidal A, Nordshus T. Experiences with iohexol (Omnipaque) at urography. *Pediatr Radiol*. 1987;17:491-4. doi: 10.1007/BF02388286.
20. Friedman BI, Hartenberg MA, Mickell JJ, et al. Gastrografin aspiration in a 3 3/4-year-old girl. *Pediatr Radiol*. 1986;16:506-7. doi: 10.1007/BF02387968.
21. Gunn VL, Nechyba C. The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers. 16th ed. Philadelphia. Pa: Mosby; 2002.
22. Hassanein A, Jain SM, Wesson S, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy in pediatric patients. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:467-70. doi: 10.1007/s00467-003-1380-1.
23. Katayama H, Kozuka T, Matsuura K, Seez P, Tet al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*. 1990;175:621-8. doi: 10.1148/radiology.175.3.2343107.
24. McAlister WH, Siegel MJ. Fatal aspirations in infancy during gastrointestinal series. *Pediatr Radiol*. 1984; 14:81-3. doi: 10.1007/BF01625811.
25. Munoz A, Schneider MF, Schwartz GJ, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:629-37. doi: 10.1681/ASN.2008030287.
26. Penfield JG. Nephrogenic systemic fibrosis and the use of gadolinium-based contrast agents. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:2121-9. doi: 10.1007/s00467-008-0862-6.
27. Seguel S, Vergara M. Adverse reactions to contrast media in CT: effects of temperature and ionic property. *Radiology*. 1996; 199:363-6. doi: 10.1148/radiology.199.2.8668779.
28. http://www.rlsnet.ru/fg_index_id_285.htm.

◆ Информация об авторах

Анна Игоревна Крылова — канд. мед. наук, доцент, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: vanya-krylov@mail.ru.

Елена Анатольевна Сотникова — канд. мед. наук, доцент, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: elena_sotnikova@mail.ru.

Александра Борисовна Гольбиц — ординатор, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: a_golbits@mail.ru.

Anna I. Krylova — MD, PhD, Associate Professor, Dep. of With a Course of Radiation Oncology Diagnostics and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: vanya-krylov@mail.ru.

Elena A. Sotnikova — MD, PhD, Associate Professor, Dep. of With a Course of Radiation Oncology Diagnostics and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: elena_sotnikova@mail.ru.

Aleksandra B. Golbits — Resident doctor, Dep. of With a Course of Radiation Oncology Diagnostics and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: a_golbits@mail.ru.

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

© Г.Г. Радулеску¹, Н.В. Матченкова¹, М.Б. Белогурова²

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург;

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

Контактная информация: E-mail: deton.hospital31@inbox.ru – Маргарита Борисовна Белогурова

Статья принята к печати 25.01.2016

Резюме. В течение последних трех десятилетий произошло драматическое улучшение выживаемости детей, страдающих онкологическими заболеваниями. Этот прогресс стал возможен благодаря использованию современных программ химиолучевой терапии. Использование химиотерапии, лучевой терапии сопряжено с рядом токсических эффектов. Эндокринологические нарушения являются самыми частыми осложнениями у детей, получавших химиолучевую терапию, и выявляются при диспансерном обследовании. Основными факторами риска являются лучевая терапия, алкилирующие агенты, высокодозная полихимиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга/периферических стволовых клеток. Страдают как центральные, так и периферические органы эндокринной системы (гипоталамо-гипофизарная система, щитовидная железа, надпочечники, половые органы). Следствием нарушения нормального функционирования эндокринной системы у детей являются нарушение роста и развития, нарушение всех видов обмена (белкового, углеводного, липидного, минерального), нарушение полового развития, бесплодие, вторичные опухоли. Токсические эффекты могут проявляться как на фоне проводимой терапии, так и спустя годы после окончания лечения и значимо ухудшать качество жизни пациентов. В статье приводится анализ спектра возможных эндокринологических осложнений, частота и сроки их развития и ставится вопрос о необходимости регулярного диспансерного наблюдения за этими пациентами для ранней диагностики и своевременной коррекции развившегося эндокринологического дефицита с целью улучшения качества жизни детей, переживших рак.

Ключевые слова: детский рак; химиолучевая терапия; алкилирующие агенты; гормоны.

THE ENDOCRINOLOGIC COMPLICATIONS IN CHILDREN AFTER ANTICANCER TREATMENT

© G.G. Radulescu¹, N.V. Matchenkova¹, M.B. Belogurova²

¹Children City Clinical Hospital No 31;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: deton.hospital31@inbox.ru – Belogurova Margarita Borisovna

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 120–128

Accepted: 25.01.2016

Abstract. During last three decades, there is a dramatic improvement in the survival of children and adolescents with cancer. This progress has been possible because of the recent programs of improved therapy (radiotherapy, chemotherapy). There are different toxic effects in patients who have received chemotherapy and radiotherapy. One of the most common late effects of anticancer treatment in children and adolescents is endocrine disorders. Radiotherapy, alkylating agents, high-dose chemotherapy with stem-cell transplantation are the main risk factors of endocrine impairment. All parts of endocrine system are involved in the pathologic process during and after the end of treatment of children and adolescents. Abnormalities in hypothalamo-pituitary function, thyroid function, adrenal function, gonadal function are variably associated with anticancer therapy. Different metabolic disturbances, abnormal sexual development and infertility are caused by the dysfunction of endocrine system. There are immediate (during therapy) and delayed (after the end of treatment) onset late effects of antineoplastic therapy. Early diagnosis and early treatment of complications – as the main factors to improve the results of treatment and quality of life of patients surviving cancer. The aim of this article to analyze the possible range of endocrine disturbance in children and adolescents after anticancer treatment, the necessary intensive follow-up for survivors after the diagnosis of cancer and the treatment of possible endocrine disorders.

Keywords: childhood cancer; chemotherapy; radiotherapy; alkylating agents; hormones.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних трех десятилетий произошло драматическое улучшение выживаемости детей с онкологическими заболеваниями (более 75%). Такие результаты лечения были достигнуты благодаря использованию химиолучевой терапии, имеющей как непосредственные, так и отдаленные токсические эффекты. Самыми частыми осложнениями терапии у детей, вылеченных от рака, были эндокринные осложнения.

Хотя бы одно из возможных эндокринных осложнений было диагностировано у 70% детей, вылеченных от рака, в течение 30 лет с момента постановки диагноза.

Следует отметить, что в течение последнего десятилетия частота и спектр эндокринологических осложнений увеличились, что обусловлено как изменением схем терапии, так и улучшением диагностики нарушений со стороны эндокринной системы.

Эндокринные осложнения развиваются в сроки от 1 до 30 и более лет и расцениваются как поздние осложнения.

К группе риска относятся пациенты, для лечения которых использовались алкилирующие агенты, лучевая терапия, трансплантация костного мозга/периферических стволовых клеток. Эти виды лечения могут оказывать прямое повреждающее воздействие на органы эндокринной системы: гипоталамо-гипофизарную систему, щитовидную железу, гонады и вызывать метаболические нарушения (остеопороз и др.).

Эндокринные осложнения, развивающиеся у детей и молодых взрослых, после противоопухолевой терапии в настоящее время стали проблемой для этой группы пациентов и обратили на себя внимание как онкологов, так и эндокринологов.

В Канаде и США проведен анализ эндокринных осложнений у 14 000 пациентов, перенесших рак и включенных в CCSS-исследование (Childhood Cancer Survivor Study) [15].

ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушение функции гипоталамуса и/или гипофиза происходит как вследствие поражения этих структур опухолевым процессом, так и в результате лечебных воздействий: операции, химиотерапии, лучевой терапии.

Эти повреждения сопровождаются дефицитом многих гормонов (дефицит гормона роста, аденокортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ)) и разнообразной эндокринологической патологией (преждевременное половое созревание, гипогонадотропный гипогонадизм) и др.

ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА

При повреждении гипофиза опухолевым процессом или в результате повреждающего воздействия ряда лечебных методов (операция, лучевая терапия, химиотерапия) развивается дефицит гормона роста у детей.

Дефицит гормона роста — частое осложнение при краниофарингиомах, герминомах, глиомах зрительных нервов. Лучевая терапия является главным повреждающим фактором.

Дети, получившие лучевую терапию на область гипофиза в дозе 44 Гр, к 4-м годам после терапии имели дефицит гормона роста в 93% случаев [20]. Лучевая терапия оказывает повреждающее действие и на гипоталамус, причем при использовании более низких доз лучевой терапии. Для повреждения гипоталамуса доза 18 Гр может быть достаточной, а такую дозу получают пациенты не только с опухолями центральной нервной системы (ЦНС), но и с лейкозами [14].

Тотальное облучение всего тела пациентов детского возраста практически в 100% случаев приводит к дефициту гормона роста.

Влияние химиотерапии на дефицит гормона роста в настоящее время изучено недостаточно.

Дефицит гормона роста был выявлен среди пациентов, получавших циклофосфан и бусульфан более чем в 20% случаев.

Диагноз дефицита гормона роста достаточно труден, так как нет «золотого стандарта» диагностических процедур, и может быть установлен на основании клинических данных и результатов лабораторных тестов [28].

В настоящее время в развитых странах у детей, вылеченных от рака, широко используется заместительная терапия препаратами соматотропного гормона с хорошими результатами [3].

Очень редко у пациентов имеет место дефицит одного из гормонов, чаще развивается множественный гормональный дефицит.

Пациенты с дефицитом гормона роста и преждевременным половым созреванием получали комбинированную терапию гормоном роста и гонадотропин-релизинг-гормоном [16].

В настоящее время не выявлено отрицательного влияния терапии гормоном роста на течение онкологического заболевания и частоту развития рецидивов опухолей [33], однако исследования еще продолжаются.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

Преждевременное половое созревание обусловлено ранней (преждевременной) активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадного пути. У девочек это

проявляется ранним началом менструального цикла (до 10 лет).

Краниальное облучение и низкими (18–35 Гр), и высокими (35–50 Гр) дозами приводит к преждевременному половому созреванию [5].

Женский пол, ранний возраст, доза лучевой терапии — факторы риска развития преждевременного полового созревания.

В CCSS-исследовании у пациентов, получивших лучевую терапию на гипоталамо-гипофизарную область, раннее начало менструального цикла отмечено у 14,5 % девочек, что было чаще, чем у сиблингов.

Для ранних менархе факторами риска были возраст пациенток (до 5 лет) и доза лучевой терапии (50 Гр). У этих пациентов повышенный уровень секреции половых гормонов приводил к увеличению костного возраста и дополнительному риску дефицита гормона роста.

Вторым признаком преждевременного полового созревания у девочек было раннее развитие молочных желез (до 8 лет).

У девочек увеличение размеров матки при ультразвуковом исследовании (УЗИ) — признак преждевременного полового созревания. Увеличение размеров матки является более ранним признаком полового созревания, чем увеличение яичников.

У мальчиков размер яичек является критерием пубертатного развития в основной популяции. Для пациентов, вылеченных от рака, в связи с повреждающим действием химиотерапии и/или лучевой терапии на семявыносящие трубочки и яички, размер яичек может быть меньше возрастной нормы и поэтому не может быть критерием для оценки полового развития у мальчиков, получивших терапию по поводу онкологического заболевания.

В связи с этим следует оценивать другие вторичные половые признаки, а это в первую очередь лобковое оволосение в возрасте до 9 лет.

Следующим признаком преждевременного полового созревания может быть рентгенологическая оценка костного возраста.

Опережение костного возраста более чем на 2 сигмы паспортного возраста является показателем преждевременного полового созревания. Таким пациентам показана терапия, направленная на задержку полового созревания, особенно если пациент получает терапию гормоном роста. Агонисты гонадотропин-релизинг-гормона являются препаратами выбора в таких ситуациях, когда необходимо отсрочить прогрессирование полового созревания.

ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Данное осложнение проведенной терапии по поводу детского рака встречается реже, чем дефицит гормона роста. По данным разных авторов, частота этого осложнения не превышает 5–12,5 %.

Пациенты с опухолями ЦНС, получившие лучевую терапию на хиазмально-селлярную область в дозе 30–40 Гр [17], чаще всего имеют дефицит лютеинизирующего гормона и/или фолликулостимулирующего гормона.

В докладе исследовательской группы CCSS позднее начало менструального цикла в возрасте старше 16 лет рассматривается как маркер гипогонадотропного гипогонадизма.

Алкилирующие агенты наряду с лучевой терапией могут быть причиной гипогонадотропного гипогонадизма.

Пациенты с медуллобластомой, получившие лучевую терапию в дозе более 50 Гр и в возрасте старше 10 лет, в 10,6 % случаев имели позднее менархе [5].

Девочки, выжившие после острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и получившие дозу краниального облучения 18–24 Гр, также в 8–10 % случаев имели дефицит гонадотропного гормона [8].

ДЕФИЦИТ АКТГ

Дефицит АКТГ может иметь временный характер, как результат хронической супрессии гипоталамо-гипофизарной системы, развившейся в результате применения глюкокортикоидов в лечебных схемах при различных онкологических заболеваниях.

Постоянный дефицит АКТГ у детей, вылеченных от рака, достаточно редок, выявляется не более чем в 3–7 % случаев. Он развивается у пациентов, перенесших детский рак, после хирургического вмешательства, лучевой терапии на гипоталамо-гипофизарную область в дозе более 30 Гр [31].

Определяющим фактором риска развития дефицита АКТГ является доза лучевой терапии. При дозе более 44 Гр на селлярную область дефицит АКТГ может быть выявлен у 38 % пациентов уже через 4 года после лучевой терапии [20].

ДЕФИЦИТ ТТГ

Дефицит ТТГ, обуславливающий гипотиреоз центрального генеза, встречается реже, чем дефицит гормона роста и преждевременное половое созревание.

Высокие дозы лучевой терапии (30–40 Гр), используемые при опухолях ЦНС, приводят как к дефициту АКТГ, так и к дефициту ТТГ, который был выявлен в 23 % случаев к 4-му году от начала лучевой терапии [20].

Пациенты, вылеченные от острого лейкоза и получавшие лучевую терапию на ЦНС в дозе менее 30 Гр, не имели дефицита ТТГ.

Воздействие химиотерапии на ТТГ рассматривается во многих исследованиях, но ее влияние еще не установлено.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ

Гиперпролактинемия развивается чаще у взрослых пациентов, получавших лечение по поводу опухолей ЦНС. У детей, вылеченных от рака, гиперпролактинемия имела место в 30 % случаев против 75 % у взрослых.

Доза лучевой терапии более 50 Гр на гипоталамо-гипофизарную область — главный фактор риска развития гиперпролактинемии [13].

НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Повреждение щитовидной железы у пациентов, вылеченных от рака, является самым частым среди всех эндокринных осложнений и возникает как в результате первичного опухолевого поражения, так и в результате токсического воздействия проведенного противоопухолевого лечения.

Ранняя диагностика и раннее начало терапии являются решающими для нормального роста и развития ребенка, выжившего после рака.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Первичный гипотиреоз — самое частое нарушение функции щитовидной железы, наблюдаемое у пациентов, получивших лучевую терапию на область шеи (при лимфоме Ходжкина), при краниоспинальном облучении (при опухолях ЦНС), тотальном облучении всего тела перед трансплантацией костного мозга [10, 11], терапии с метайодбензилгуанидином-131 (МЙБГ-131).

Влияние химиотерапии на развитие первичного гипотиреоза до конца не установлено. Большинство авторов считает, что химиотерапия не приводит к развитию этого осложнения [24, 25], хотя следует отметить, что изменение схем химиотерапии в последние годы, а именно применение моноклональных антител, возможно, увеличит частоту развития гипотиреоза [23].

В развитии первичного гипотиреоза главным фактором является доза лучевой терапии на область шеи. При дозе менее 26 Гр нарушение функции щитовидной железы возникает в 17 % случаев, при дозе более 26 Гр — в 78 % случаев. Однако риск развития нарушений функции щитовидной железы существует при дозе лучевой терапии 20 Гр.

Факторами риска также являются женский пол, белая раса, возраст на момент терапии старше 15 лет [34, 35].

В большой исследовательской группе CCSS у пациентов, вылеченных от лимфомы Ходжкина, частота гипотиреоза была 28 %, а при дозе лучевой терапии более 45 Гр — 50 % [35].

Время проявления симптомов колебалось от 1 года до 25 лет [1].

ГИПЕРТИРЕОЗ

У детей, вылеченных от рака, гипертиреоз встречается реже гипотиреоза. Единственным фактором риска развития гипертиреоза является доза лучевой терапии (более 35 Гр) [12].

Кумулятивная частота гипертиреоза составила 0,6 %, но она была выше частоты гипертиреоза в общей популяции или у сиблингов [11].

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

При аутоиммунном тиреоидите повышается уровень антител к тиреопероксидазе, причем уровень антител может быть очень высоким. Встречается аутоиммунный тиреоидит редко, чаще у пациентов с аллогенной трансплантацией костного мозга [6].

ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Главным фактором риска развития опухолей щитовидной железы, как доброкачественных, так и злокачественных, является лучевая терапия на область шеи. Частота возникновения опухолей щитовидной железы, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 18 %, сроки развития опухолей составляют в среднем 5–18 лет [4].

Факторами риска развития опухолей щитовидной железы также являются женский пол, доза лучевой терапии более 25 Гр и время от начала терапии более 10 лет [38].

УЗИ щитовидной железы — первое исследование, которое помогает выявить узловые образования в щитовидной железе и необходимо для выбора места аспирационной биопсии.

Пациенты, получившие облучение на область шеи, должны осматриваться с первого года после завершения терапии и далее на протяжении всей последующей жизни.

Следует помнить, что нодулярные образования в щитовидной железе у детей и подростков, вылеченных от рака, встречаются реже, чем у взрослых, однако злокачественный характер поражения щитовидной железы у детей выше, чем у взрослых (у детей — 26 %, у взрослых — 5–10 %).

Большинство раков щитовидной железы были дифференцированными раками (папиллярная или фолликулярная карцинома) [36].

Анапластические и медуллярные карциномы встречались редко.

Течение раков щитовидной железы у пациентов, получивших противоопухолевую терапию, практически не отличается от течения заболевания у пациентов с первичным раком щитовидной железы [2].

В настоящее время не существует стандартов диспансерного эндокринологического наблюдения онкологических пациентов.

Учитывая высокую частоту нарушений функции щитовидной железы у пациентов, вылеченных от рака, большинство врачей рекомендуют регулярный контроль гормонов щитовидной железы и УЗИ щитовидной железы не реже одного раза в год.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ГОНАД

Дети, выживших после рака, имеют высокий риск прямого повреждающего воздействия на яички и яичники как в результате опухолевого поражения этих органов, так и в результате лечебных воздействий (химиотерапии/лучевой терапии).

ПОРАЖЕНИЕ ЯИЧЕК

Три вида клеток яичек (зародышевые клетки, клетки Сертоли, клетки Лейдига) выполняют 2 важные функции: секреция половых стероидов и продукция спермы.

Зародышевые клетки ответственны за продукцию сперматозоидов, клетки Лейдига продуцируют тестостерон. Клетки Сертоли вместе с зародышевыми клетками участвуют в сперматогенезе и продуцируют ингибин. Несмотря на то что между этими клетками существует тесное взаимодействие, поражаются они лечебными воздействиями по-разному.

Повреждения функции клеток Лейдига под влиянием терапии встречаются значительно реже, чем повреждение зародышевых клеток, и характер повреждения зависит от возраста пациента [30, 32]. Нарушение функции клеток Лейдига в препубертатном периоде приводит к снижению уровня тестостерона и, как результат, задержке полового созревания.

В случае повреждающего воздействия после завершения пубертатного периода, клиническая картина будет другой: снижение либидо, нарушение эрекции, нарушение минерализации костей, снижение мышечной массы. Как правило, эти изменения носят субклинический характер и заместительная терапия тестостероном назначается не часто.

При использовании алкилирующих агентов возможно повреждение клеток Лейдига, но еще большее повреждающее воздействие оказывает лучевая терапия, причем для их повреждения требуются более высокие дозы лучевой терапии, чем для повреж-

дения зародышевых клеток. Доза лучевой терапии на яички при рецидиве острого лимфобластного лейкоза более 24 Гр оказывала выраженное повреждающее действие [32], и эти пациенты требовали заместительной терапии тестостероном. Доза лучевой терапии на яички более 33 Гр приводила к нарушению функции клеток Лейдига у 50% подростков и молодых взрослых [19].

Как было описано выше, зародышевые клетки более ранимы и повреждаются чаще при воздействии химиолучевой терапии. При повреждении зародышевых клеток уменьшается объем яичек, повышается уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижается уровень ингибина.

Максимальным повреждающим действием обладают алкилирующие агенты, в первую очередь циклофосфан. Доза циклофосфана более 20 г/м² приводит к олиго- и/или азоспермии [29].

Прокарбазин — препарат из группы алкилирующих химиотерапевтических агентов — также обладает повреждающим воздействием на зародышевые клетки яичек. Пациенты, получившие 6 курсов химиотерапии по схеме МОРР (схемы химиотерапии с прокарбазином) при лимфоме Ходжкина, имели больший процент случаев олиго/азоспермии, чем пациенты, получившие 3 курса МОРР (32 против 15%) [7].

Доза лучевой терапии имела большое значение для продукции спермы.

В настоящее время в связи с данными о серьезных повреждениях зародышевых клеток у пациентов, получавших высокие дозы циклофосфана, прокарбазина, произошло изменение схем лечения, вплоть до исключения прокарбазина в схемах лечения у молодых пациентов.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Проводимое противоопухолевое лечение приводит к нарушению функции яичников, при этом страдает и продукция половых гормонов, и фертильность.

Выделяют несколько факторов риска развития недостаточной функции яичников. Возраст пациентки в момент проведения терапии является важнейшим фактором риска. Чем старше возраст девочки (препубертат), тем более вероятно развитие недостаточности функции яичников [32].

Клиническая картина недостаточности функции яичников проявляется аменореей и постменопаузальным синдромом. У этих пациенток низкий уровень продукции эстрогенов, что нередко приводит к остеопорозу и коронарной недостаточности.

Девочки в пубертатном возрасте имеют высокий уровень гонадотропинов, особенно ФСГ, и низкий

уровень эстрогенов, причем эти маркеры не применимы для маленьких девочек, так как у них уровень гонадотропинов чаще всего нормальный, а функция яичников уже повреждена.

Следует отметить, что нарушение функции яичников может быть в процессе или сразу же после лечения и расценивается как острая недостаточность функции яичников. Она может быть выявлена у 6 % пациентов.

Чаще же недостаточность функции яичников развивается через годы после завершения лечения, но до возраста 35–40 лет и расценивается как преждевременная менопауза (в 8 % случаев) [9].

Таким образом, по данным разных авторов, от 14 до 35 % пациенток, получивших химиотерапевтическое лечение, могут иметь недостаточность функции яичников, в сравнении с сиблингами — в 10 раз чаще. Также исследователи отмечают, что сохранение функции яичников у маленьких девочек более вероятно, чем у взрослых молодых женщин. Следующим фактором риска являются алкилирующие агенты, и в первую очередь прокарбазин, циклофосфамид, ломустин, бусульфан, мелфалан.

Прокاربазин является независимым фактором риска для девочек любого возраста, а циклофосфан — в возрасте 13–20 лет, причем в первую очередь развивается острая яичниковая недостаточность [9].

Следующую группу риска составили девочки, получившие высокие дозы миелоаблативной терапии в режиме кондиционирования (бусульфан, мелфалан, тиотепа).

Гистологическое исследование ткани яичников в постпубертатном периоде у девочек, получавших лечение по поводу злокачественной опухоли, выявило уменьшение числа фолликулов в сравнении со здоровыми [21].

Противоопухолевая терапия влияет как на возможность возникновения беременности, так и на ее благополучное течение.

В докладе CCSS девочки, выжившие после рака и получившие высокие дозы алкилирующих агентов (ломустин, циклофосфан), имели минимальную вероятность возникновения беременности и ее благоприятного разрешения.

Лучевая терапия является одним из главных факторов риска повреждения яичников. Облучение брюшной полости, полости малого таза приводит к развитию недостаточности функции яичников. Доза лучевой терапии на яичники определяет степень их повреждения. Доза лучевой терапии более 20 Гр на яичники приводит к овариальной недостаточности в 70 % случаев у девочек пре- и пубертатного возраста (13–18 лет) [9].

Если же лучевая терапия сочетается с химиотерапией алкилирующими агентами, то более низкие дозы лучевой терапии оказывают повреждающее воздействие на яичники.

Пациентки, получившие химиотерапию алкилирующими агентами, лучевую терапию, особенно тотальное облучение всего тела, находятся в группе риска по прерыванию беременности на разных сроках. Если же удастся сохранить беременность, то дети рождаются с низким весом [22]. Причиной этого является не только нарушение функции яичников, но и структурное повреждение матки.

Сохранение фертильности — главная задача современной терапии.

ИЗМЕНЕНИЯ СО СТОРОНЫ КОСТНОГО СКЕЛЕТА

Риск остеопении, остеопороза и переломов у пациентов, вылечившихся от рака, достаточно высокий и составляет до 40 % [37].

Выделяют следующие причины остеопороза: первичное заболевание, длительное применение глюкокортикоидов, химиотерапия, гормональный дефицит, связанный с опухолью и ее лечением, дефицит половых гормонов.

В процессе лечения ОЛЛ пациенты длительно получают глюкокортикоиды, и у этих пациентов в 39 % случаев были диагностированы переломы [18], что привело к укорочению длительности приема гормонов в последующих протоколах.

После завершения лечения клиника остеопороза уменьшается, однако эти пациенты еще в течение длительного времени имеют повышенный риск остеопении и переломов.

Пациентам из группы риска по остеопении необходимо периодически проводить денситометрию.

Результаты денситометрии должны быть соотнесены с возрастом, стадией пубертатного развития, ростом, иначе возможна гипердиагностика [27].

Пациенты, в схемы терапии которых входят глюкокортикоиды, должны получать препараты кальция с витамином D, заниматься физическими упражнениями. Пациенты с дефицитом половых гормонов должны получать заместительную гормональную терапию, что положительно сказывается на костной плотности (структуре костей).

ОЖИРЕНИЕ

В группе риска по ожирению находятся пациенты, вылечившиеся от ОЛЛ, опухолей ЦНС. Факторами риска для развития ожирения являются краниоспинальное облучение, женский пол, терапия глюкокортикоидами, хотя последний фактор может иметь место только во время приема гормонов.

В CCSS-исследовании пациенты, получавшие краниальное облучение в дозе более 20 Гр, особенно девочки раннего возраста (менее 4 лет), имели высокий риск ожирения в последующей жизни.

Индекс массы тела у этой группы пациентов с годами значительно увеличивался в сравнении с пациентами, получившими краниальное облучение в дозе менее 20 Гр и в более старшем возрасте.

Дефицит гормона роста также способствует развитию ожирения, что было выявлено у пациентов с ОЛЛ, получавших краниальное облучение.

ВЫВОДЫ

Дети, вылеченные от рака, имеют высокий риск развития эндокринных осложнений; страдают практически все органы эндокринной системы: гипоталамо-гипофизарная система, щитовидная железа, половые органы, и, как следствие, развиваются множественный гормональный дефицит, бесплодие, метаболические нарушения.

Главные факторы риска — лучевая терапия и алкилирующие агенты. Эти нарушения возникают как во время лечения, так и в ранние и отдаленные сроки после завершения терапии.

Ранняя диагностика и раннее лечение эндокринных осложнений — главные факторы улучшения как результатов лечения, так и качества жизни пациентов, вылеченных от рака. Необходимо регулярное эндокринологическое диспансерное наблюдение за этими пациентами. Необходимо разработать стандарты эндокринологического диспансерного наблюдения за пациентами, вылеченными от детского рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Феоктистов Р.И., Ю.Г. Абугова, Ю.Ю. Дьяконова, и др. Функция щитовидной железы после комбинированной терапии болезни Ходжкина у детей и подростков // Онкогематология. – 2011. – № 1. – С. 35–40. [Feoktistov RI, Abugova YG, Dyakonova YY, et al. Thyroid dysfunction in children and adolescents after combined therapy of Hodgkin disease. *Onkogematologia*. 2011;1:35-40 (In Russ).]
2. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation of malignancies during childhood or adolescence. *Cancer*. 2003;97:2397-2403. doi: 10.1002/cncr.11362.
3. Adan L, Sainte-Rose C, Souberbielle JC, et al. Adult height after growth hormone GH treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Medical and Pediatric Oncology*. 2000;34:14-19. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(200001)34:1<14::AID-MPO3>3.3.CO;2-N.
4. Taylor AJ, Croft P, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: Result from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2009; 125:2400-2405. doi: 10.1002/ijc.24581.
5. Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A., et al. Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors. A report from the Childhood Cancer survivors Study. *Cancer*. 2009;115:2562-2570. doi: 10.1002/cncr.24294.
6. Au WY, Lie AK, Kung AW, Liang R, et al. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35:383-388. doi: 10.1038/sj.bmt.1704766.
7. Berg H, Furstner F, van den Bos C, Begrent H. Decreasing the number of MOPP, courses reduces gonadal damage in childhood Hodgkin disease. *Pediatric Blood and Cancer*. 2004;42:210-215. doi: 10.1002/pbc.10422.
8. Byrne J, Fears TR, Mills JL, et al. Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatric Blood and Cancer*. 2004;42: 364-372. doi: 10.1002/pbc.10449.
9. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J of Clin Endocrinol and Metabol*. 2006;91: 1723-1728. doi: 10.1210/jc.2006-0020.
10. Chemaitilly W, Boulad F, Oeffinger KC, Sklar CA. Disorders of glucose homeostasis in young adults treated with total body irradiation during childhood a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:339-343. doi: 10.1038/bmt.2009.40.
11. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivors study. *Pediatric Blood and Cancer*. 2009;53:432-437. doi: 10.1002/pbc.22082.
12. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin s disease. *Cancer*. 1984;53(4):878-83. doi: 10.1002/1097-0142(19840215)53:4<878::AID-CNCR2820530411>3.0.CO;2-J.
13. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Eng J of Med*. 1993; 328: 87-94. doi: 10.1056/NEJM199301143280203.
14. Costin G. Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function. *Am J of Dis of Children*. 1998;142:847-852.
15. Diller L, Chow EJ, Gurney GJ, et al. Chronic disease in the childhood Cancer Survivors Study Cohort: a review of published findings. *J of Clin Oncol*. 2009; 27:2339-2355. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1953.
16. Gleeson HK, Stoeter R, Ogilvy-Stuart AL, et al. Improvements in final height over 25 years in growth

- hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement. *J of Clin Endocrinol and Metabol.* 2003;88:3682-3689. doi: 10.1210/jc.2003-030366.
17. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J of Clin Oncol.* 2009;27:2677-2685. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1541.
18. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J of Bone and Mineral Res.* 1996;11:1774-1783. doi: 10.1002/jbmr.5650111122.
19. Izard MA. Leydig cell function and radiation: review of the literature. *Radiotherapy and Oncology.* 1995;34:1-8. doi: 10.1016/0167-8140(94)01501-S.
20. Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem cell rescue on the SJBM-96 trial. *J of Clin Oncol.* 2008;26:1112-1118. doi: 10.1200/JCO.2008.13.5293.
21. Larsen E, Muller J, Schmiegelow K, et al. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation and chemotherapy treated childhood cancer. *J of Clin Endocrinol and Metabol.* 2003;88: 5307-5314. doi: 10.1210/jc.2003-030352.
22. Larsen E, Schmiegelow K, Rechnitzer C, et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivor. *Acta Obstetrica et Gynecol Scandinavica.* 2003;83:96-102. doi: 10.1111/j.1600-0412.2004.00332.x.
23. Laverdiere C, Cheung N-KV, Kushner BH, et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatric Blood and Cancer.* 2005;45: 324-332. doi: 10.1002/pbc.20331.
24. Metzger ML, Howard SC, Hudson MM, et al. Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatric Blood and Cancer.* 2006; 46:314-319. doi: 10.1002/pbc.20541.
25. Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, et al. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin s lymphoma. *J of Clin Oncol.* 2006;24:1516-1521. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0195.
26. Michel G, Socie G, Gebhard F, et al. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total body irradiation – a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J of Clin Oncol.* 1998; 15:2238-2246.
27. Nyson K, Holm K, Mychaelsen KF, et al. Bone mass after allogeneic bone marrow transplantation for childhood leukemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:191-196. doi: 10.1038/sj.bmt.1702131.
28. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and abnormal growth. In: *Williams Textbook of Endocrinology.* 2003;1003-1014.
29. Relander T, Gavallin-Stahl E, Garwicz S, et al. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology.* 2000;35:520-63. doi: 10.1002/1096-911X(200007)35:1<52::AID-MPO9>3.0.CO;2-Y.
30. Robinson LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. The childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supporter resource for outcome and intervention research. *J of Clin Oncol.* 2009;27:2308-2318. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3339.
31. Rose SR, Danish RK, Kearney NS, et al. ACTH deficiency in childhood cancer survivors. *Pediatric Blood and Cancer.* 2005;45:808-813. doi: 10.1002/pbc.20327.
32. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex-hormone production. *Medical and Pediatric Oncology.* 1998;33:2-8. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199907)33:1<2::AID-MPO2>3.0.CO;2-7.
33. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasm in survivors of childhood cancer treated with growth hormone a report from the childhood Cancer Survivors Study. *J of Clin Endocrinol and Metabol.* 2002; 87:3136-3141. doi: 10.1210/jcem.87.7.8606.
34. Sklar C, Mertens A, Stovall M, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin s disease: data from the Childhood Cancer Survivors Study. *J of Clin Endocrinol and Metabol.* 2000;85:3227-3232.
35. Sklar C, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Medical and Pediatric Oncology.* 2000;35:91-95. doi: 10.1002/1096-911X(200008)35:2<91::AID-MPO1>3.0.CO;2-G.
36. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J of Cancer.* 2009;125:2400-2405. doi: 10.1002/ijc.24581.
37. Wasilewsky-Mesker K, Kaste SC, Hudson MM, et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of literature. *Pediatrics.* 2008;121:705-713. doi: 10.1542/peds.2007-1396.

38. Wiersinga WM. Management of thyroid nodules in children and adolescents «Hormones». 2007;6(3): 194-199.

◆ Информация об авторах

Галина Георгиевна Радулеску — детский онколог, отделение онкологии, гематологии с применением химиотерапии для детей. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31». E-mail: radulesky@mail.ru.

Нина Валерьевна Матченкова — детский онколог, отделение онкологии, гематологии с применением химиотерапии для детей. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31». E-mail: matchenkova@inbox.ru.

Маргарита Борисовна Белогурова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31». E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

Galina G. Radulesku — Department of Oncology, Haematology with Chemotherapy for Children. City Clinical Hospital No 31, Russia. E-mail: spbgvk@mail.ru.

Nina V. Matchenkova — Department of Oncology, Haematology with Chemotherapy for Children. City Clinical Hospital No 31, Russia. E-mail: deton.hospital31@inbox.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; City Clinical Hospital No 31. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

ГЛОБАЛЬНЫЕ И ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИХОРАДКИ ЗИКА

© Д.О. Иванов¹, В.В. Малиновская², В.Н. Тимченко¹, Т.А. Каплина¹, Ж.-К. Хакизимана¹

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

² ФГБУ «НИИЦ Эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: k.kta@yandex.ru. – Татьяна Анатольевна Каплина, detinfection@mail.ru – Владимир Николаевич Тимченко

Статья принята к печати 29.02.2016

Резюме. В статье представлены результаты анализа данных литературы по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, клинической картине, терапии и профилактике вирусной инфекции Зика. В настоящее время лихорадка Зика широко распространена в странах с тропическим климатом (Уганда, Бразилия, Гаити, Колумбия, Эквадор, Сальвадор, Венесуэла, Ямайка, Таиланд и др.). Однако большое количество путешественников и ареол обитания комаров рода *Aedes* делают эту проблему глобальной. Приобретенная вирусная инфекция Зика обычно протекает в легкой и/или среднетяжелой форме. Развитие тяжелых форм наблюдается преимущественно у лиц с ослабленной иммунной системой или аутоиммунными болезнями. У заболевших лихорадкой Зика могут возникать неврологические осложнения, такие как энцефалит, миелит, неврит зрительного нерва, менингоэнцефалит, полинейропатия Гийена–Барре. Трансплацентарный и половой пути передачи способствуют увеличению среди заболевших числа детей, в том числе новорожденных. Внутриутробная инфекция протекает с поражением головного мозга, органа слуха и зрения. Возможны летальные исходы. Приобретенная лихорадка Зика у детей сопровождается наличием следующих синдромов: субфебрильной лихорадки, умеренной интоксикации, пятнисто-папулезной сыпью с этапностью распространения, артралгиями, миалгиями, конъюнктивитом и светобоязнью, редко отмечается диарея. В лабораторной диагностике используют вирусологический, молекулярно-биологический и серологические методы. Специфических методов профилактики нет. В терапии можно использовать препараты рекомбинантного человеческого интерферона-α2β и индукторы интерферона. Проводится патогенетическая и симптоматическая терапия.

Ключевые слова: лихорадка Зика; этиология; эпидемиология; патогенез; диагностика; терапия; профилактика.

GLOBAL AND PEDIATRIC ASPECTS OF ZIKA VIRUS INFECTION

© D.O. Ivanov¹, V.V. Malinovskaya², V.N. Timchenko¹, T.A. Kaplina¹, J.-C. Hakizimana¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia;

² N.F. Gamaleya State Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

Contact Information: E-mail: k.kta@yandex.ru. – Tatyana A. Kaplina, detinfection@mail.ru – Vladimir N. Timchenko

For citation: *Pediatrician*, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 129–134

Accepted: 29.02.2016

Abstract. This article presents the results of data analysis or references on etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical features, therapy and prophylaxis of Zika virus infection. The article presents the results of the literature analysis of the data on the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment and prevention of Zika virus infection. Currently Zika fever is common in tropical climates (Uganda, Brazil, Haiti, Colombia, Ecuador, El Salvador, Venezuela, Jamaica, Thailand, etc.). However, a large number of travelers and areolas mosquito habitat *Aedes* kind of make this a global problem. Acquired Zika virus infection usually occurs in mild and/or moderate forms. The development of severe forms occurs mainly in people with a weakened immune system or autoimmune diseases. Patients affected with Zika virus may develop neurological complications such as encephalitis, myelitis, optic neuritis, meningoencephalitis, Guillain-Barre syndrome. Transplacental and sexual transmissions contribute to an increase in the number of cases among children, including newborns. Zika congenital infection is characterized with brain damage, hearing and sight. Acquired Zika fever in children is accompanied by the presence of the following syndromes: subfebrile fever, mild intoxication, maculopapular rash with a landmark distribution, arthralgia, myalgia, photophobia and conjunctivitis, diarrhea rarely observed. In the laboratory diagnosis are used virological, molecular biological and serological methods. There are no specific prophylactic methods. To treat Zika virus infection, may be used recombinant human interferon α2β and interferon inducers.

Keywords: Zika fever (Zika virus infection); etiology; epidemiology; pathogenesis; laboratory diagnosis; therapy; prevention.

Лихорадка Зика — острое арбовирусное при-
родно-очаговое заболевание с гемоконтактным
механизмом передачи, характеризующееся субфе-
брильной температурой тела, умеренной инток-
сикацией, конъюнктивитом, пятнисто-папулезной
экзантемой с этапностью распространения, болями
в мышцах и суставах.

ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Впервые вирус выделен от обезьяны макак-резус
№ 766 в лесу Зика (Zika Forest) в Уганде в 1947 г. [3].
У человека вирус впервые выделен в 1954 г. в Ниге-
рии [8]. В дальнейшем вирус Зика выделен у корен-
ных жителей Микронезии и Полинезии (2007) [5],
а также у жителей Бразилии во время развития эпи-
демии лихорадки Зика в 2015 г. [7].

Глобальная проблема — потенциальная воз-
можность распространения вируса Зика в любом
регионе обитания комаров рода *Aedes*, в том числе
в Российской Федерации: Краснодарский край, Ре-
спублика Крым.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

Специалисты ВОЗ считают, что в мире лихорад-
кой Зика могут заболеть 3–4 млн чел. В настоящее
время заболевание зарегистрировано в 35 странах
мира Североамериканского, Южноамериканского
и Азиатско-Тихоокеанского региона: Бразилии, Ко-
лумбии, Эквадоре, Сальвадоре, Гватемале, Мальди-
вах, Мексике, Панаме, Таиланде, Венесуэле, Ямайке
и др. (рис. 1).

Глобальная проблема лихорадки Зика — высо-
кий риск инфицирования вирусом путешественни-
ков из стран, эндемичных по данной инфекции.
К тому же в 2016 г. Всемирные Олимпийские игры
будут проходить в Бразилии — стране, в которой ко-
личество инфицированных составляет от 350 тыс.
до 1,5 млн человек. В Таиланде первый случай ли-
хорадки Зика был зафиксирован в 2012 г., послед-
ние годы ежегодно регистрируется до пяти заболе-
вших [9].



Рис. 1. Распространенность вируса Зика

В различных странах выявлены завозные слу-
чаи лихорадки Зика: на февраль 2016 г. в США —
6 случаев. В Европе заболевания зарегистрированы
в Швейцарии, Италии, Швеции, Дании, Франции
[12].

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителем является вирус, относящийся к се-
мейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*. В этот род
также входят циркулирующие в России вирусы:
клещевого энцефалита, Западного Нила, омской ге-
моррагической лихорадки, вирус Повассан; в тропи-
ческих странах вирусы денге и желтой лихорадки.
Вирус содержит РНК, имеет сферической формы ну-
клеокапсид диаметром около 50 нм с мембраной —
гликопротеиновой оболочкой, поверхностные белки
которой расположены в икосаэдрической симме-
трии (рис. 2). Нуклеокапсид содержит одноцепоч-
ечную линейную РНК, кодирующую протеины
вируса. Особую роль выполняет мембранный белок
Е, способствующий адгезии возбудителя на клетках
эпителия, благодаря чему нуклеокапсид вируса про-
никает в клетку человека, прикрепляясь к рецепто-
рам их цитоплазматических мембран. Вирус Зика
содержит 10 794 нуклеопептида с кодированными
3419 аминокислотами. Филогенетические анали-
зы вируса показывают, что существуют две линии:
африканская, которая разделяется на два субклона,

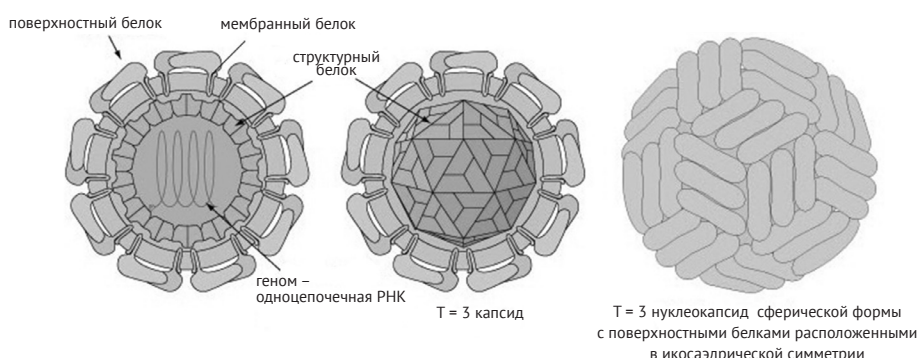


Рис. 2. Строение вируса Зика под микроскопом

и азиатская [1, 2, 7]. Вирус достаточно устойчив в окружающей среде: при высушивание сохраняется до 30 месяцев, в 50% глицерине при температуре 0–4 °C — до 6 месяцев. Фенол и 10% этиловый спирт не инактивируют вирус. При термическом нагревании до 58°C вирус погибает в течение 30 мин, до 60°C — в течение 15 мин. Инактивируется под воздействием эфира, 0,5% раствора перманганата калия, при pH ниже 6,2 или выше 7,8 [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Выделяют природные (джунглевые) и антропоургические (городские) очаги лихорадки Зика.

Источником вируса являются обезьяны, в городских очагах лихорадки Зика — больной человек. Переносчиками вируса являются комары вида *Aedes*, семейства *Culicidae* (*Aedes Aegypti* обитают в лесах и *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, *Aedes africanus*, *Aedes Luteocephalus*, *Aedes Vittatus* и *Aedes Hensilli*), преимущественно самки, которые питаются кровью, чтобы откладывать яйца. Комары вида *Aedes* легко распознаются по их черно-белым полоскам на брюшке и ногах (рис. 3), обитают преимущественно в помещениях и на открытом воздухе рядом с людьми (яйца откладывают в стоячую воду в ведрах, мисках животных, цветочных горшках, вазах с цветами и кучах мусора) [1, 2].

Механизм передачи — гемоконтактный.

Пути передачи. Трансмиссивный — при укусе комара рода *Aedes* (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*); половой (в том числе в инкубационном периоде болезни и периоде реконвалесценции); вертикальный; при переливании крови; контактный путь (предполагается возможность передачи со слюной); вирус обнаруживается в грудном молоке (однако не зафиксирована передача при грудном вскармливании).

Половой путь передачи выявлен в США: в одном случае — больной, вернувшийся из Сенегала инфицировал жену [1]; в другом — вирус Зика выделен из спермы у путешественника, побывавшего в Венесуэле и инфицировавшего половую партнершу. В настоящее время доказана передача вируса Зика половым путем только от мужчин к женщинам, а не наоборот.

Ученые не исключают возможности заражения при переливании инфицированной крови. В эпидемиях 2007 и 2013 гг. из 1505 доноров крови 42 чел. (2,8%) оказались положительными на вирус Зика. У 75% обследованных при отсутствии клинических симптомов выявлено нарастание титра специфических к вирусу Зика антител, т.е. инфекция протекала бессимптомно [1].

Возможна передача вируса Зика трансплацентарно [6], перинатально (при отсутствии в крови



Рис. 3. *Aedes aegypti*

матери специфических антител). Вертикальный путь передачи: исследователям из США и Бразилии удалось выделить вирус Зика из ткани головного мозга двух детей с микроцефалией, умерших в течение 20 ч после родов, и из последа двух выкидышей на 11-й и 13-й неделе. Все 4 женщины на раннем сроке беременности перенесли лихорадку Зика, при этом в сыворотке крови и моче матерей возбудитель обнаружен не был [10].

Вирусный геном также обнаружен в слюне, моче, грудном молоке женщин. Однако передача вируса Зика через грудное молоко не доказана, хотя установлена передача вирусов данного семейства (вирусов денге и Западного Нила) [1].

Восприимчивость. Всеобщая.

Сезонность. Заболевание встречается круглогодично, но чаще в сезон дождей.

Патогенез. Входными воротами, как правило, является кожа в месте укуса насекомых. Особую роль выполняет мембранный белок E, благодаря которому нуклеокапсиды вирусов проникают в клетку, прикрепляясь к рецепторам их цитоплазматических мембран. Самовоспроизведение вирусной РНК (репликация) происходит на поверхности эндоплазматического ретикула в цитоплазме пораженных вирусом клеток. При этом вирусы используют для синтеза своего полипротеина белки инфицированных клеток хозяина. В ходе репликации РНК в клеточную мРНК воспроизводятся структурные и неструктурные нуклеопротеины. Выход новых вирионов вируса Зика происходит при гибели (лизисе) пораженных клеток. Выдвинуто предположение, что сначала заражаются дендритные клетки рядом с местом укуса (в них выявлены пораженные клеточные ядра), а затем вирус распространяется в кровь и лимфатические узлы, где происходит его размножение [7]. Вирусемия и токсинемия отмечаются уже в инкубационном периоде. С током кро-

ви вирус разносится в различные органы и ткани. В эксперименте на мышах доказана высокая нейротропность вируса [4]. Вирусы, токсины, продукты лизиса клеток приводят к патологическим изменениям в скелетной мускулатуре (мышечные волокна разбухают, переход от нормальной ткани к пораженной части ярко выражен, отмечается пролиферация ядер, некроз, поперечные борозды становятся менее четкими и исчезают, пораженная часть мышечных волокон инфильтрируется фагоцитами) [11]. Морфологические нарушения, наблюдаемые в миокарде, сходны с изменениями в скелетных мышцах [11].

При *врожденной инфекции* вирус попадает в эмбрион трансплацентарно, инфицирует эпителий ворсин хориона и эндотелий кровеносных сосудов плаценты, что приводит в дальнейшем к хронической ишемии тканей и органов плода. Вирус вызывает нарушения митотической активности клеток, хромосомные изменения, приводящие к формированию у ребенка тяжелых пороков развития. Вирус поражает в первую очередь органы и системы макроорганизма, находящиеся в процессе формирования в так называемом критическом периоде внутриутробного развития [6, 10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Манифестная форма лихорадки Зика наблюдается у 25% больных, бессимптомная — в 75% случаев.

Инкубационный период составляет от 3 до 12 суток.

Начальный период не выражен.

Период разгара. Приобретенная вирусная инфекция Зика обычно протекает в легкой и/или среднетяжелой форме. Развитие тяжелых форм наблюдается крайне редко — у лиц с ослабленной иммунной системой или аутоиммунными болезнями.

Синдром лихорадки — температура тела, как правило, субфебрильная и сохраняется от 4 до 5 суток. Синдром интоксикации: головная боль, слабость, недомогание, озноб, боли в мышцах и суставах, боль в глазных яблоках. В некоторых случаях наблюдается отек в области мелких суставов. Катаральный синдром проявляется конъюнктивитом, светобоязнью. Синдром экзантемы проявляется пятнисто-папулезной сыпью, элементы в начале мелкие и средние, затем сливаются. Характерно этапное распространение сыпи — 1-е сутки на лице, шее, затем в течение 3 суток экзантема распространяется по всему телу. Возможно развитие волдырей с твердой оболочкой и жидким содержимым. Диспептический синдром отмечается в редких случаях.

Период реконвалесценции: начиная с 4–5-х суток заболевания температура тела постепенно сни-

жается, элементы сыпи угасают, исчезают и другие симптомы, самочувствие больных улучшается.

Анализ вспышки лихорадки Зика во Французской Полинезии показал следующую частоту клинических признаков: пятнисто-папулезная сыпь — 92%, недомогание, вялость, слабость — 78%, субфебрильная температура тела — 72%, артралгии — 65%, конъюнктивит — 65%, отек конечностей — 47%, головная боль и боли в глазных яблоках — 46%, миалгии — 44% [1].

Клиническая картина врожденной лихорадки Зика: характеризуется микроцефалией (уменьшение размеров черепа (>25%) и соответственно головного мозга при нормальных размерах других частей тела), кальцификатами в головном мозге [10], умственной отсталостью (от имбицильности до идиотии), могут быть различные нарушения слуха и зрения, задержка физического развития (в более поздние сроки ребенок начинает садиться, стоять, ходить).

У беременных клинические проявления манифестных форм лихорадки Зика характеризуются типичной симптоматикой, но возможно развитие неврологических осложнений: энцефалита, миелита, неврита зрительного нерва, менингоэнцефалита, полинейропатии Гийена–Барре. При заражении женщины в первом триместре беременности дети рождаются с различными врожденными пороками развития ЦНС, сердечно-сосудистой, костно-суставной системы [6, 10].

Клиническая диагностика. Опорно-диагностические признаки:

- синдром лихорадки (температура тела, как правило, субфебрильная);
- синдром интоксикации (вялость, слабость, недомогание);
- болевой синдром (боли в мышцах, суставах, глазных яблоках, головная боль);
- синдром экзантемы (пятнисто-папулезная сыпь с этапным распространением);
- катаральный синдром (конъюнктивит, светобоязнь).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Используют вирусологический, молекулярно-биологический и серологические методы. Обнаружение РНК вируса Зика в сыворотке крови больных (первые трое суток от начала заболевания), а также в слюне и моче (первые 3–10 суток) осуществляется методом обратной транскриптаз-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Серологические тесты — нарастание титра специфических антител в динамике исследования в 4 раза и более [2].

Дифференциальная диагностика проводится с другими инфекционными заболеваниями, развивающимися вследствие укусов комаров в эндемичных регионах: с лихорадками денге, Чикунгунья, малярией, желтой лихорадкой, а также корью и лептоспирозом.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая терапия лихорадки Зика отсутствует. В качестве этиотропных средств терапии можно использовать препараты человеческого рекомбинантного интерферона-альфа-2b, которые обладают противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. Особое место среди препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b занимает ВИФЕРОН® (лекарственные формы: суппозитории ректальные, мазь для наружного и местного применения, гель для наружного и местного применения), зарегистрированный на территории России в 1996 г. ВИФЕРОН® разрешен для применения взрослым, включая беременных, и детям, в том числе новорожденным и недоношенным. Эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в качестве средства терапии различных вирусных инфекций доказана в многочисленных длительных клинических исследованиях, проведенных в течение 20 лет.

По показаниям проводят дезинтоксикационную терапию (глюкозо-солевые растворы, реамберин и др.). Показаны нестероидные противовоспалительные препараты (нурофен для детей, парацетамол). Используют также средства, способствующие повышению иммунитета (настойка эхинацеи, женьшеня, элеутерококка). Антибиотики назначают при развитии осложнений бактериальной природы.

ПРОФИЛАКТИКА

Не рекомендуется въезд в страны, охваченные эпидемией, беременным женщинам, а также планирующим беременность в ближайшие месяцы. При планировании отдыха в странах тропического и субтропического климата важно заблаговременно получать в территориальных органах Роспотребнадзора и у туроператоров сведения об эпидемиологической ситуации в стране планируемого пребывания, выбирать для отдыха за рубежом страны, благополучные в эпидемиологическом отношении. При нахождении в упомянутых странах носить одежду, максимально прикрывающую тело, использовать репелленты (обращая внимание на инструкции в части разрешения для применения у беременных и детей), противомоскитные сетки и экраны

на окнах, чтобы препятствовать проникновению комаров в помещение.

Избегать прогулок в местах возможного обитания комаров (высокая трава, болотистая местность, кусты). Избегать прямого контакта с обезьянами (не брать на руки, не кормить). Мужчинам, вернувшимся из стран, охваченных эпидемией лихорадки Зика, рекомендуется в течение двух недель после возвращения использовать барьерные методы контрацепции. Следует воздерживаться от половых контактов с лицами, прилетевшими из эндемичных районов в течение 14 суток. Борьба с комарами в местах их размножения. Рекомендуется, особенно маленьким детям, больным и пожилым людям, использовать противомоскитные сетки, обработанные инсектицидами. При появлении таких симптомов, как жар, высыпания на коже, боли в области глаз, мышечные боли, следует незамедлительно обратиться к врачу [1, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Camus D, Caumes E, Fouque F, et al. Rapport: prise en charge medicale des personnes atteintes par le virus Zika. Juillet, 2015. Available at: <http://www.hcsp.fr> (accessed 15.02.2016).
2. Dhurba G. Zika virus: structure, epidemiology, pathogenesis, symptoms, laboratory diagnosis and prevention. 2016. Available at: <http://www.laboratoryinfo.com>.
3. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus I. Isolations and serological specificity. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene. 1952; 46(5):509-519. doi: 10.1016/0035-9203(52)90042-4.
4. Dick GWA. Zika virus II. Pathogenicity and physical properties. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene. 1952;46(5):521-534. doi: 10.1016/0035-9203(52)90043-6.
5. Duffy MR, Tai-Ho Chen, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated states of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360:2536-2543.
6. Guilherme C, Aguir RS, Melo ASO, et al. Detection and sequencing of zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly: a case study in Brazil. 2016. Available at: <http://www.the-lancet.com/infectious-diseases> (accessed 10.02.2016).
7. Hayes EB. Zika Virus Outside Africa. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(9):1347-1349.
8. MacNAMARA FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene. 1954;48(2):139-145. doi: 10.1016/0035-9203(54)90006-1.

9. Rome B, Hermann L, Thaisomboonsuk B, et al. Detection of Zika virus infection in Thailand, 2012–2014. *Am J Trop Hyg.* 2015;93(2):380–883.
10. Roosecelis BM, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Evidence of Zika virus infection in placental tissues from two congenitally newborns and two fetal losses-Brazil, 2015. *Morbidity and mortality weekly report.* 2016;65(6):159–160. doi: 10.15585/mmwr.mm6506e1.
11. Weibre MP, Williams MC. Zika virus: further isolations in the the Zika area, and some studies on the strains isolated. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1958;52(3):267. doi: 10.1016/0035-9203(58)90085-3.
12. Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, et al. Zika virus infection in a traveler returning to Europe from Brazil. 2015. *Eurosurveillance.* 2015; 20(23):pii=21153.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: spb.gpma@gmail.com.

Валентина Васильевна Малиновская — д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИИЦ Эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. E-mail: info@viferon.su.

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: timchenko220853@yandex.ru

Татьяна Анатольевна Каплина — канд. мед наук, доцент, кафедра детских инфекционных заболеваний им. М.Г. Данилевича. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: k.kta@yandex.ru.

Жан-Клод Хакизимана — врач-ординатор, кафедра детских инфекционных заболеваний им. М.Г. Данилевича. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: cloclo525@yahoo.com.

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, rector. St Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: spb.gpma@gmail.com.

Valentina V. Malinovskaya — Doctor of biological Sciences. Professor, director of laboratory of ontogeny and interferon correction, N.F. Gamaleya State Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. E-mail: info@viferon.su.

Vladimir N. Timchenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia. E-mail: timchenko220853@yandex.ru

Tatyana A. Kaplina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia. E-mail: k.kta@yandex.ru.

Jean-Claude Hakizimana — Resident Doctor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia. E-mail: cloclo525@yahoo.com.



РАСПРОСТРАНЕННАЯ СКЛЕРОМА У ДЕВОЧКИ 11 ЛЕТ

© М.Д. Бакрадзе^{1,3}, М.И. Петровская¹, Д.П. Поляков², А.С. Полякова^{1,3}, А.А. Шавров¹, В.К. Таточенко¹

¹ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России;

²ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»;

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Контактная информация: E-mail: ndarmanian@yahoo.com – Анастасия Сергеевна Полякова

Статья принята к печати 03.02.2016

Резюме. Склерома (респираторная склерома, или риносклерома) – это редкое хроническое заболевание инфекционной этиологии, характеризующееся воспалительными изменениями преимущественно в верхних отделах дыхательных путей с образованием гранул. Возбудителем является грамотрицательная кокковая бактерия *Klebsiella rhinoscleromatis* (палочка Фриша–Волковича). Термин «склерома» предпочтительнее термина «риносклерома», так как это заболевание поражает не только нос. Эндемичными по риносклероме являются страны Восточной Европы, Африки, Юго-Западной Азии, а спорадические случаи возникают также в других регионах, что делает важным улучшение диагностики этого заболевания у эмигрантов из эндемичных стран. В развитии склеромы выделяют три стадии: катаральную, или экссудативную; пролиферативную, или гранулематозную; склеротическую. Специфическим методом диагностики считается микроскопическое исследование склеромных тканей с выявлением клеток Микулича, в цитоплазме которых можно выявить палочки Фриша–Волковича. Склерома имеет тенденцию прогрессировать медленно, в течение многих лет, и характеризуется периодами ремиссии и обострений. Мы представляем клинический случай выявления риносклеромы у девочки 11 лет, поступившей в наше отделение с жалобами на периодическую одышку, свистящие дистанционные хрипы и кашель. Основными трудностями в диагностике заболевания были изменения слизистой оболочки носа и гортани после перенесенной септопластики, а также диагностированная 2 года назад бронхиальная астма. Пациентка получила курс антибактериальной терапии ципрофлоксацином в течение 6 месяцев с полным выздоровлением.

Ключевые слова: риносклерома; клетки Микулича; ципрофлоксацин; бронхоскопия.

EXTENSIV SCLEROMA AT 11 YEARS OLD GIRL

© M.D. Bakradze^{1,3}, M.I. Petrovskaiya¹, D.P. Polyakov², A.S. Polyakova^{1,3}, A.A. Shavrov¹, V.K. Tatochenko¹

¹FSBI "Scientific Centre of Child Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation;

²FSBI "Scientific-clinical center of otorhinolaryngology of FMBA of Russia";

³Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

Contact Information: E-mail: ndarmanian@yahoo.com – Anastasiya S. Polyakova

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 135–141

Accepted: 03.02.2016

Abstract. Rhinoscleroma is a rare chronic granulomatous disease caused by *Klebsiella rhinoscleromatis*, which is a Gram-negative bacilli. Scleroma primarily affects the upper respiratory airway, preferably the nasal cavity, but the pharynx and larynx may also be involved. The term scleroma is preferred over the term rhinoscleroma because this disease affects not only the nose. Scleroma is endemic in countries of East Europe, Africa, South-East Asia and

in sporadic areas worldwide. Scleroma usually begins at the nose and may progress to involve the larynx, pharynx or other regions of the neck. Scleroma generally progresses in three stages: the catarrhal or exudative phase, the proliferative or granulomatous phase, the sclerotic stage. Diagnosis of Rhinoscleroma depends on identification of the pathognomonic Mickulicz cells which is most prominent during granulomatous phase but spares or absent during catarrhal or sclerotic phases of the disease. We report a case of 11-year-old girl with the sclerotic stage of scleroma. This diagnose was proved by Mikulich cells histological detecting. We review the history, epidemiology, pathology, diagnosis, and treatment of scleroma. We report the case of a 11-year-old girl, hospitalize in our institute, diagnosed with rhinoscleroma in the context of recurrent breathlessness, wheezes and cough. The diagnosis difficulty caused by changes of nasal laryngeal mucous membrane after septoplasty 3 months ago and bronchial asthma diagnosed 2 years ago. The patient was given a six-month regimen of ciprofloxacin, and a dramatic improvement was observed.

Keywords: rhinoscleroma; Mickulicz cells; ciprofloxacin; bronchoscopy.

Девочка С., 11 лет, поступила в отделение диагностики и восстановительного лечения ФГБУ НЦЗД в начале июля 2014 г. с направляющим диагнозом «Бронхиальная астма» и жалобами на одышку, усиливающуюся в ночное время, дистанционные хрипы, малопродуктивный (в том числе ночной) кашель, затруднение носового дыхания, осиплость, отсутствие эффекта от проводимой противоастматической ингаляционной терапии.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 3-м триместре, токсокозом, 1-х срочных родов со стимуляцией. Вес при рождении 3200 г, длина 50 см. Закричала сразу, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. На 3-и сутки жизни развилась дыхательная недостаточность, диагностирована двусторонняя пневмония, ребенок в течение 3 суток находился в отделении реанимации и интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких. Выписана в возрасте 1 месяца в удовлетворительном состоянии. Находилась на грудном вскармливании до 1 года, развивалась по возрасту.

Из аллергологического анамнеза известно, что с 4 месяцев страдает атопическим дерматитом, аллергическая реакция в виде кожной сыпи на прием антибиотиков пенициллинового ряда, витаминных препаратов. В возрасте 3 лет впервые диагностирован сезонный риноконъюнктивальный синдром, обостряющийся также при контакте с собакой. Элиминационный режим соблюдался. Уровень общего IgE > 800 kUA/l, поливалентная сенсibilизация. Проведено несколько курсов аллерген-специфической иммунотерапии с положительным эффектом. У обоих родителей лекарственная аллергия, у прабабушки по материнской линии бронхиальная астма.

С 6 лет повторные эпизоды бронхообструкции, длительный кашель, в том числе во время цветения, как правило, вне вирусной инфекции. В 2012 г. поставлен диагноз «Персистирующая бронхиальная астма, среднетяжелое течение». В возрасте 9 лет

была назначена базисная терапия будесонидом 1000 мкг/сут в сочетании с бронхолитиками короткого действия курсами по 1–2 месяца, что чередовалось с курсами ингаляций серетидом 25/250 мкг 2 раза в день. Тем не менее эпизоды бронхообструкции со значительным снижением пиковой скорости выдоха повторялись несколько раз в год. На фоне антибактериальной терапии цефалоспорином или макролидами состояние девочки несколько улучшалось. Дыхательные параметры в межприступный период, как правило, не изменялись, редко — с умеренными признаками бронхообструкции, пробы с бронхолитиками были стойко отрицательными.

Дважды перенесла острую пневмонию, подтвержденную рентгенологически, — в 6 лет правосторонняя среднедолевая с изменениями в язычковом сегменте слева, в 9 лет — правосторонняя среднедолевая. Был исключен муковисцидоз (потовый тест, молекулярно-генетическое исследование), иммунодефицит. Реакция Манту положительная (постоянно 13–15 мм). Вакцинирована по индивидуальному графику.

В течение последних 2 лет постепенно прогрессирующее затруднение носового дыхания. Отоларингологом диагностировался гнойный риносинусит, по поводу чего неоднократно получала консервативное лечение без эффекта. В апреле 2014 г. была выполнена септопластика, однако в мае состояние ухудшилось с появлением вышеуказанных респираторных жалоб.

На рентгенограммах и компьютерных томограммах грудной клетки (июнь 2014 г.) с обеих сторон выявлены поствоспалительные фиброзные изменения в средней доле и язычковых сегментах, расширение просвета дистальных бронхов в этих зонах.

Эпидемиологический анамнез: за последние 2 года посетила Украину, Грецию, также был контакт с родственниками, посещавшими Доминиканскую Республику и Таиланд.

При поступлении: общее состояние средней тяжести. Обращало на себя внимание пониженное питание: вес 29 кг (25-й перцентиль) при росте 144 см (50-й перцентиль). Периферические лимфатические узлы не увеличены. Изменений со стороны дистальных фаланг кистей, стоп нет. Распространенная сухость кожи, гиперпигментация, немногочисленные участки лихенификации, экскориации на сгибательных поверхностях конечностей. Участок гипопигментации кожи в носогубной области.

Дыхание через нос резко затруднено, ЧДД 18 в минуту. Осиплость. В легких дыхание жесткое, проводится равномерно с обеих сторон, выдох значительно удлинен. При спокойном дыхании с обеих сторон симметрично выслушиваются рассеянные сухие жужжащие (монофонические) хрипы, при форсированном дыхании — сухие свистящие (полифонические) хрипы на выдохе. Перкуторно звук с коробочным оттенком, симметричный над всеми полями. SatO_2 98%. После ингаляции бронхолитиком короткого действия количество хрипов значительно уменьшалось. Дистанционные сухие хрипы на вдохе и выдохе во время дыхания через нос, периодически с втяжением яремной ямки. Во сне не храпит, дыхание шумное, периодически просыпается при усилении затруднения дыхания. Тоны сердца

звучные, ритмичные. ЧСС 90 в минуту. По остальным органам и системам без особенностей.

Клинические и биохимические анализы крови и мочи в норме. Исследование функции внешнего дыхания: флоуметрия без патологии, проба с бронхолитиками отрицательная, при бодиплетизмографии выявлены признаки «воздушной ловушки» (увеличение остаточного объема легких (188%) и внутригрудного объема (135%)). Концентрация оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе нормальная.

По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены повышение пневматизации легочной ткани, поствоспалительные фиброзные изменения в средней доле справа и язычковых сегментах слева, расширение просвета дистальных бронхов в этих зонах, без признаков бронхоэктазии (рис. 1).

При компьютерной томографии околоносовых пазух определялось отсутствие пневматизации передних клеток решетчатого лабиринта и снижение пневматизации задних, а также резкий отек слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух (рис. 2). Костных изменений не выявлено.

Эндоскопическое исследование дыхательных путей: перегородка носа в передних отделах резко расширена с выраженным сужением внутреннего

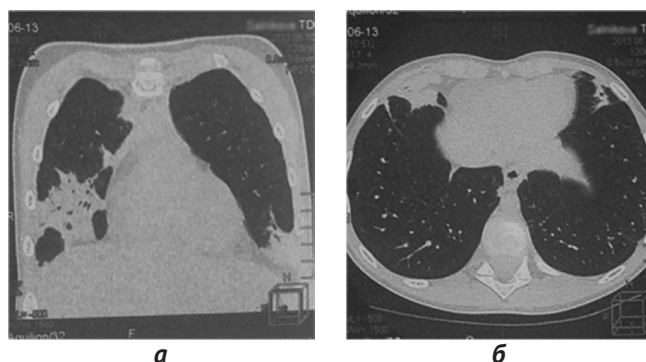


Рис. 1. Повышение пневматизации легочной ткани и поствоспалительные фиброзные изменения при компьютерной томографии органов грудной клетки

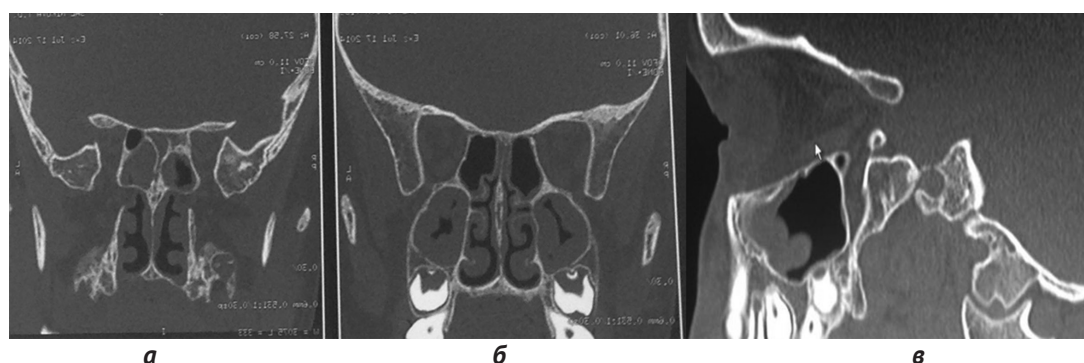
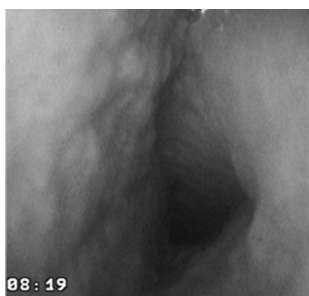
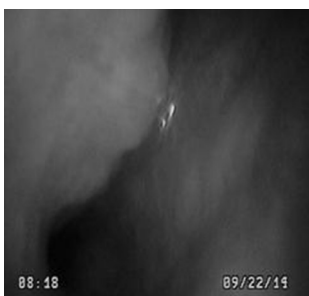


Рис. 2. Отклонение влево перегородки носа. Резкое снижение пневматизации клеток решетчатого лабиринта. Резкий отек слизистой оболочки верхнечелюстных пазух при компьютерной томографии



а



б

Рис. 3. Сужение внутреннего клапана носа при эндоскопическом исследовании слева и справа

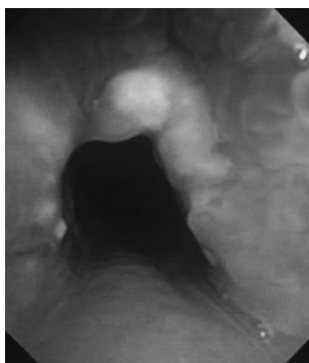


Рис. 4. Внешний вид слизистой оболочки подскладочного отдела гортани при эндоскопическом исследовании до лечения



а



б

Рис. 5. Внешний вид слизистой оболочки бронхов при эндоскопическом исследовании до лечения

клапана носа с обеих сторон и обильным образованием корок в области передних отделов перегородки носа, в том числе в месте инцизии (септопластика от апреля 2014 г.). Слизистая оболочка глубоких отделов полости носа розовая, чистая, незначительно отечна. Средние носовые раковины отечны, касаются перегородки носа, синехии между перегородкой носа и нижними и средними носовыми раковинами (рис. 3). Гипертрофия аденоидов II–III степени.

Гортань: выраженный отек подскладочного пространства; трахея: циркулярный отек слизистой оболочки с покрытыми фибрином грануляциями в верхней трети, сужающими ее просвет, с множественными точечными кровоизлияниями и плоскими выбуханиями (рис. 4). Слизистая оболочка бронхов отечна, с множественными плоскими лимфоидными выбуханиями (рис. 5).

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа при цитологическом исследовании выявлены клетки плоского и цилиндрического эпителия, сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, отсутствие эозинофилов. Бактериологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа роста патогенной флоры не выявило. Гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки трахеи выявило участки, покрытые кубическим эпителием с признаками продуктивного воспаления, среди клеток инфильтрации — гранулема с наличием многоядерных клеток, что свидетельствовало в пользу продуктивного гранулематозного воспаления.

Поскольку клинические проявления у девочки не укладывались в картину только бронхиальной астмы, эндоскопическая картина говорила о наличии хронического воспаления, а легочные изменения — в пользу неспецифического процесса (склеротические изменения и бронхоэктазы после перенесенных пневмоний), до выяснения диагноза была назначена антибактериальная терапия цефуроксим/аксетилом в дозе 40 мг/кг/сут (с учетом аллергической реакции на аминопенициллины в анамнезе). На фоне лечения в течение двух дней исчезли хрипы при аускультации легких, через 1 неделю аускультативная картина полностью нормализовалась. Сохранялось лишь затруднение носового дыхания.

При дальнейшем обследовании в клинике были исключены системные, ревматические заболевания, иммунодефицит, муковисцидоз, туберкулез (реакция Манту — 17 мм, диаскинтест и квантифероновый тест — отрицательные), гранулематоз Вегенера, первичная цилиарная дискинезия.

Наличие гранулематозного воспаления слизистой оболочки респираторного тракта с поражением полости носа, гортани, трахеи и бронхов, наличие положительного эффекта от антибактериальной



Рис. 6. Внешний вид слизистой оболочки бронхов при эндоскопическом исследовании через месяц от начала лечения

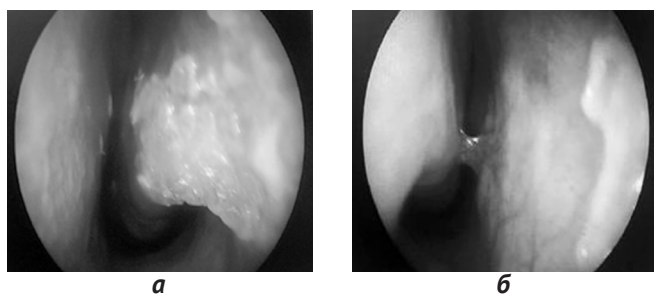


Рис. 7. Эндоскопическая картина полости носа после курса лечения слева и справа

терапии позволило заподозрить склерому. Через 1 месяц от начала антибактериального лечения сохранялись жалобы на затруднение носового дыхания, аускультативных изменений в легких не было. Повторно была выполнена эндоскопия (рис. 6), взята биопсия слизистой оболочки полости носа и трахеи. Исследование показало явную положительную динамику в виде значительного уменьшения отека и плоских выбуханий слизистой оболочки, исчезновения грануляций.

Диагноз склеромы в склеротической стадии мог быть подтвержден микроскопическим выявлением клеток Микулича в склеромных тканях. Повторные биоптаты слизистой оболочки полости носа и трахеи были направлены профессору А.Г. Талалаеву прицельно для выявления клеток Микулича. Гистологическое исследование выявило субэпителиальный диффузный фиброз, продуктивное воспаление, склероз мелких сосудов. В воспалительном инфильтрате преобладали крупные клетки — CD-68-положительные. Гистиоциты со светлой цитоплазмой, соответствующие по своей морфологии клеткам Микулича, что подтверждало диагноз склеромы (склеротической стадии).

После подтверждения диагноза решением консилиума в составе инфекционистов, пульмонологов, оториноларингологов антибактериальная терапия заменена ципрофлоксацином в дозе 25 мг/кг/сут на 6 месяцев, в качестве паллиативной меры обучена использованию силиконовым дилататором наружного клапана носа. При осмотре через 1 месяц самочувствие ребенка значительно улучшилось, сохранялось затруднение носового дыхания из-за инфильтрации слизистой оболочки перегородки носа и ее утолщения после септопластики.

Курс системной антибактериальной терапии в целом составил 6 месяцев. К моменту окончания лечения ликвидировались явления стеноза зоны клапана носа (рис. 7), улучшилось носовое дыхание, исчезла депигментация кожи носогубного треугольника. При дальнейшем катамнестическом наблюдении данных за рецидив болезни не было.

Определение. Склерома (респираторная склерома, или риносклерома) — хроническое заболевание инфекционной этиологии, характеризующееся воспалительными изменениями в стенке дыхательных путей (преимущественно верхних отделов) с образованием гранулем. Возбудителем является грамотрицательная кокковая бактерия *Klebsiella rhinoscleromatis* (палочка Фриша–Волковича).

Из истории. Склерома известна еще со времен Средневековья. Ее принимали за особую форму сифилиса, туберкулеза, находили в ней сходство с саркомой или раком. Лишь во второй половине XIX в. склерому стали изучать как отдельную нозологическую форму. Примечательно, что основной вклад в методы диагностики и лечения склеромы внесли выдающиеся и известнейшие сегодня российские и зарубежные хирурги, дерматологи.

В.А. Караваев (1911–1892) — русский и украинский хирург, офтальмолог, ринолог, один из основателей офтальмологии и ринопластики, в 1858 г. одним из первых описал клиническую картину склеромы.

Ф. Гебра (1816–1880) — австрийский дерматолог, глава венской дерматологической школы, в 1870 г. предложил назвать эту болезнь риносклеромой, так как описанные им 10 случаев заболевания касались поражения наружного носа.

Н.М. Волкович (1858–1928) — хирург, клиницист, педагог, действительный член Академии наук УССР, в 1888 г. дал заболеванию название — «склерома дыхательных путей», так как оно поражает не только нос, но и весь дыхательный тракт, вплоть до отдельных бронхов. В 1876 г. австрийский бактериолог А. Frish открыл возбудителя склеромы, грамотрицательную инкапсулированную палочку, чистую культуру которой спустя несколько лет выделил и описал ее морфологические особенности Н.М. Волкович.

Йоханн Микулич-Радецкий (1850–1905) — выдающийся германский хирург, в 1876 г. нашел в склеромных инфильтратах и описал своеобразные пенные (светлые) клетки, названные впоследствии клетками Микулича.

Основные сведения. Точных статистических данных о распространенности склеромы нет. В Восточной Европе за период с 1993 по 2008 г. было зарегистрировано всего лишь 18 случаев этого заболевания [3]. Эндемичными по риносклероме зонами считаются Румыния, Польша, Венгрия, Белоруссия, а также Тропическая Африка, Индия, юго-восток Азии, Центральная и Северная Америка [3, 5]. Заболевание, как правило, встречается в районах с низким социально-экономическим уровнем, у женщин регистрируется в 13 раз чаще, чем у мужчин [3].

В большинстве случаев склерома диагностируется в возрасте 20–30 лет, в детской же популяции заболевание встречается значительно реже (менее 10% от всех заболевших) [5]. Наиболее вероятный путь передачи возбудителя — воздушно-капельный [7]. В литературе описаны семейные случаи заболевания [4]. Имеет низкую степень контагиозности, длительность инкубационного периода неизвестна.

Склерома может поражать любую часть респираторного тракта. Считается, что в 95–100% случаев поражается полость носа, реже — нижележащие отделы дыхательных путей: носоглотка — 18–43%, глотка — 15–40%, трахея — 12%, бронхи — 2–7% случаев [2]. В патологический процесс могут быть вовлечены также слуховые трубы, околоносовые пазухи, полость рта, орбиты [5]. Редко можно наблюдать поражение участков кожи, находящихся в непосредственной близости с пораженной слизистой оболочкой [3]. В ряде случаев поражается даже костная ткань. Заболевание редко приводит к летальному исходу, несмотря на то что вызывает обструкцию дыхательных путей на разных уровнях.

Клиническая картина склеромы обусловлена локализацией поражения. Больные, как правило, предъявляют жалобы на затруднение носового дыхания, длительное течение ринита, аносмию, дисфонию, дисфагию, онемение мягкого неба, прогрессирующее затруднение дыхания вплоть до стридорозного. Развитие склеромных инфильтратов на уровне носового клапана ведет к обструкции носа, а поражение наружного носа иногда протекает по типу ринофимоподобной склеромы.

В силу того что наиболее частым клиническим симптомом является длительное течение ринита, диагностика в большинстве случаев бывает значительно отсрочена.

Дифференциальная диагностика склеромы проводится с туберкулезом, сифилисом, гранулематозом Вегенера, саркоидозом, карциномой, гистоплазмозом, кокцидиомикозом, бластомикозом, споротрихозом, лепрой [5]. Принципиальным отличием риносклеромы также является не изъязвление, а рубцевание гранулем в склеротической стадии болезни.

Диагностика может осуществляться с помощью реакции связывания комплемента, реакции агглютинации бескапсульных штаммов палочки Фриша–Волковича, бактериологического исследования отделяемого носоглотки или бронхоальвеолярного лаважа. Специфическим методом диагностики считается микроскопическое исследование склеромных тканей с выявлением клеток Микулича, в цитоплазме которых можно выявить палочки Фриша–Волковича.

В течении склеромы выделяют 3 стадии: катаральную (или атрофическую), гранулематозную и склеротическую [5]. Катаральная стадия длится около месяца и проявляется слизисто-гнойным отделяемым из носа. У нашей пациентки гнойный синусит в анамнезе, по-видимому, был проявлением катаральной стадии. В гранулематозную стадию происходит формирование гранул, включающих в себя патогномичные для заболевания специфические макрофаги — клетки Микулича, вакуоли которых содержат возбудителя болезни. Склеротическая стадия сопровождается нарастанием деформации и стеноза пораженных органов за счет обрастания гранулематозных масс фиброзной тканью.

Лечение склеромы подразумевает назначение длительных курсов антибактериальной терапии (от 3 до 6 месяцев) из-за высокого риска развития рецидивов. Наиболее активными в отношении *Klebsiella rhinoscleromatis* и лечения склеромы являются препараты из группы фторхинолонов, в частности ципрофлоксацин, курсами длительностью не менее 3 месяцев [1, 5], кроме того, после курса лечения фторхинолонами максимально снижается риск рецидива. В случае развития выраженного рубцового процесса, приводящего к обструкции дыхательных путей, показано хирургическое лечение с бужированием зон стеноза или иссечением фиброзной ткани [5].

ОБСУЖДЕНИЕ

Трудность диагностики склеромы у нашей пациентки была связана с несомненным наличием у нее аллергической патологии: атопического дерматита, риноконъюнктивального синдрома, бронхиальной астмы, с которыми связывали нарушения дыхания. Однако повторные пневмонии с развитием фиброзных изменений и бронхоэктазов не типичны для аллергической патологии. Не укладывались в картину астмы указания родителей на эффективность антибиотиков при «астматических приступах». Кроме того, с одной стороны, некоторое ухудшение носового дыхания могло быть обусловлено формированием рубцовых изменений после операции септопластики, а признаки стеноза гортани и трахеи — интубацией. С другой стороны, отсутствие эффекта от септопластики указывало на то, что изначально имелся процесс, обусловленный не только искривлением перегородки носа. Все вышеуказанное в сочетании с распространенным гранулематозом слизистой оболочки респираторного тракта от преддверия носа до бронхов позволило заподозрить склерому.

Источник заражения у нашей пациентки остался невыясненным, как и время дебюта заболевания. Вероятна связь склеромы с повторными пневмониями в 6 и 9 лет с исходом в фиброз. В литературе имеется сообщение о проявлении склеромы трахеи и бронхов рецидивирующей респираторной инфекцией [6]. Поэтому повторные обструктивные бронхиты могли быть связаны как с бронхиальной астмой, так и с течением склеромы.

Диагноз был подтвержден гистологически при прицельном изучении тканей на наличие клеток Микулича после повторной биопсии. Результаты микробиологического исследования, возможно, не дали результатов из-за проводившейся ранее антибиотикотерапии. В литературе мы нашли лишь одну работу, описывающую склерому трахеи у 5-летнего ребенка, излеченного амоксициллин/клавуланатом [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Badia L, Lund VJ. A case of rhinoscleroma treated with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 1;47(11):1396-402.
2. Bailhache A, Dehesdin D. Rhinoscleroma of the sinuses. *Radiol Med*. 2007 Dec; 112(8):1132-41.
3. de Pontual L, Ovetchkine P, Rodriguez D. Rhinoscleroma: a French national retrospective study of epidemiological and clinical features. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):1052.
4. Fernández-Vozmediano JM, Armario Hita JC, González Cabrerizo A. Rhinoscleroma in three siblings. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(2):134-8.
5. Hart CA, Rao SK. Rhinoscleroma. *Med Microbiol*. 2000 May;49 (5):395-6. doi: 10.1099/0022-1317-49-5-395.
6. Herrag M, Lahmiti S, Yazidi AA. Tracheobronchial rhinoscleroma. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2009; 16(4):283-5. doi: 10.1097/LBR.0b013e3181be3074.
7. Lenis A, Ruff T, Diaz JA, Ghandour EG. Rhinoscleroma. *South Med J*. 1988;81:1580-2. doi: 10.1097/00007611-198812000-00029.
8. Simão I, Gaspar I, Faustino R, Brito MJ. Rhinoscleroma in a 5-year-old Portuguese Child. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):774-5. doi: 10.1097/INF.0000000000000263.
9. Simão I, Gaspar I, Faustino R, Brito MJ. Rhinoscleroma in a 5-year-old Portuguese Child. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):774-5.

◆ Информация об авторах

Майя Джемаловна Бакрадзе — д-р мед. наук, заведующая отделением диагностики и восстановительного лечения. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. E-mail: info@nczd.ru.

Мария Игоревна Петровская — врач-педиатр отделения диагностики и восстановительного лечения. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. E-mail: info@nczd.ru.

Дмитрий Петрович Поляков — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник. Заведующий детским оториноларингологическим отделением №2. ФГБУ НКЦО ФБМА России. E-mail: ndarmanian@yahoo.com.

Анастасия Сергеевна Полякова — канд. мед. наук, врач-педиатр отд. диагностики и восстановительного лечения. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. E-mail: ndarmanian@yahoo.com.

Антон Андреевич Шавров — врач-эндоскопист отделения эндоскопических и морфологических исследований. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. E-mail: info@nczd.ru.

Таточенко Владимир Кириллович — д-р мед. наук, профессор, в.н.с. отделения пульмонологии и аллергологии. ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. E-mail: info@nczd.ru.

Maiya D. Bakradze — MD, PhD, Dr Med Sci, Head of Department of Diagnostics and Restorative Treatment. FSBI "SCCH" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). E-mail: info@nczd.ru.

Mariya I. Petrovskaya — pediatrician of Department of Diagnostics and Restorative Treatment. FSBI "SCCH" of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: info@nczd.ru.

Dmitriy P. Polyakov — MD, PhD, Leading Scientist, Head of Children's Otorhinolaryngologic Department No. 2. FSBI "Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology of FMBA of Russia". E-mail: ndarmanian@yahoo.com.

Anastasiya S. Polyakova — MD, PhD, pediatrician of Dep. of Diagnostics and Restorative Treatment. FSBI "SCCH" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). E-mail: ndarmanian@yahoo.com.

Anton A. Shavrov — endoscopist of the Department of Endoscopic and Morphological Studies. FSBI "SCCH" of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: info@nczd.ru.

Vladimir K. Tatochenko — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Leading Researcher of Dep. of Pulmonology and Allergology. FSBI "SCCH" of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: info@nczd.ru.



LINGUISTIC DISFLUENCY IN STORY-TELLING: EVIDENCE FROM LITHUANIAN- AND RUSSIAN-SPEAKING PRESCHOOLERS*

© I. Balčiūnienė¹, A.N. Kornev²

¹Vytautas Magnus University, Kaunas, Lithuania;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: i.balciuniene@hmf.vdu.lt – Ingrida Balčiūnienė

For citation: *Pediatrician*, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 142–146

Accepted: 02.02.2016

Abstract. Speech disfluency can be distinguished as being either stuttering or linguistic disfluency; the latter can be divided into categories such as hesitations, fillers, repetitions, revisions, and connectors. Significance of linguistic disfluencies in the flow of conversation has been particularly emphasized at the very beginning of studies in conversational analysis; however, linguistic disfluency in children speech still has not been widely investigated. The paper deals with the production of mazes in story-telling. Our analysis was based on experimental data of two (Lithuanian- and Russian-speaking) groups of typically-developing monolingual children from middle-class families, attending state kindergartens. During the experiment, the children were asked to tell a story according to the picture sequence. After transcription of video-/audio-recorded stories, production of mazes was measured automatically by using CLAN tools. The study highlighted the main tendencies of linguistic disfluency in the narratives of Lithuanian- and Russian-speaking TD preschoolers, such as dominance of hesitations (especially, silent (unfilled) pauses) among all the mazes and prevalence of lexical reformulations among all the revisions. Only a few but significant differences were obtained between the groups: first, only in the Russian-speaking group hesitations correlated with revisions; second, in the Russian-speaking group, repetitions correlated with fillers, while in the Lithuanian-speaking group a correlation between silent (unfilled) pauses and repetitions was identified. The differences observed between the groups might lead to raising a question about cross-linguistic and cross-cultural universalities and differences from the perspective of linguistic disfluency in narrative speech.

Keywords: narrative; linguistic disfluency; hesitation; revision; repetition.

НАРУШЕНИЕ ПЛАВНОСТИ РЕЧИ В НАРРАТИВЕ: ДАННЫЕ ЛИТОВСКО- И РУССКОГОВОРЯЩИХ ДОШКОЛЬНИКОВ

© И. Балчюниене¹, А.Н. Корнев²

¹Университет Vytautas Magnus, Каунас, Литва;

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

Контактная информация: E-mail: i.balciuniene@hmf.vdu.lt – Ингрида Балчюниене

Статья принята к печати 02.02.2016

Резюме. Непоплавность речи встречается в двух формах: при заикании или в качестве затруднений в языковом программировании высказываний. Последнее выражается в следующих феноменах: хезитации, использовании филлеров, самоповторов, самоисправлений и в использовании коннекторов. Значимость языковой непоплавности в реализации речевых актов отмечалась уже в самом начале появления конверсационного анализа как научного направления. Однако непоплавность в детской речи изучена еще недостаточно. Статья посвящена изучению нарушений поплавности речевого акта в рассказах, составленных детьми по картинкам. Исследование проводилось на двух выборках детей-дошкольников с нормой речевого развития, посещавших государственный детский сад: говорящих

на литовском и русскоговорящих. Детям предлагалось придумать рассказ по серии картинок. Видео- и аудиозаписи транскрибировались и подвергались автоматическому анализу посредством программы CLAN на предмет наличия явлений неплавности речи. Основное внимание в исследовании было обращено на проявления неплавности в речи литовскоговорящих и русскоговорящих дошкольников: частоту явлений хезитации (особенно пауз), частоту лексических реформуляций среди всех видов самокоррекции. Между группами были обнаружены достоверные различия в небольшом числе показателей. Только у русскоговорящих детей частота хезитаций коррелировала с общим числом самокоррекций, а число самоповторов с числом филлеров. В группе литовскоговорящих дошкольников пустые (не заполненные филлерами) паузы по частоте достоверно коррелировали с самоповторами, чего не было в группе русскоговорящих детей. Межгрупповые различия, выявленные в настоящем исследовании, актуализируют вопрос о наличии кроссязыковых и кросскультуральных универсалий и различий в языковой неплавности при порождении нарративов.

Ключевые слова: нарратив; нарушение плавности речи; колебание; самокоррекция; самоповтор.

INTRODUCTION

Speech disfluency can generally be distinguished as being either *stuttering* or *linguistic disfluency* [16]. The second one, also called *mazes* [10, 15], can be divided into categories such as *hesitations*, *fillers*, *repetitions*, *revisions*, and *connectors* [4]. Despite the fact that all children demonstrate linguistic disfluency [15], language-impaired (LI) children tend to produce more mazes than do typically developing (TD) children [14], thus general number and proportions of linguistic disfluencies can potentially indicate language impairment and help to distinguish between TD and LI children. Moreover, some particular types of linguistic disfluency considered typical for bilingual children [4] and second language learners [16, 17].

On one hand, a great number of mazes might be a symptom of atypical language acquisition; on the other hand, production of mazes might be explained by serial models of speech production [1, 2, 5, 7], where a self-monitoring performs a crucial role.

Significance of linguistic disfluencies in the flow of conversation has been particularly emphasized at the very beginning of studies in conversational analysis [9]; however, linguistic disfluency in children speech still has not been widely investigated [18]. Moreover, previous studies in linguistic disfluency have been based mainly on English language data, thus we still need more comprehensive studies based on other languages in order to develop (cross-)linguistic profile for TD vs. LI children from the perspective of language fluency. The current study focuses on the production of mazes in Lithuanian- (LIT) and Russian-speaking (RUS) monolingual TD 6-year olds. Since LIT and RUS communities might be characterized as culturally and geographically close populations (and Lithuanian and Russian are typologically close languages), similar characteristics of mazes in the experimental groups might be expected; however, cultural and schooling differences might lead to some differences from the perspective of linguistic disfluency.

The questions addressed in this study include: What are a number and a distribution of mazes in LIT and RUS monolingual TD 6-year olds? How can the production of mazes explain a process of language production?

DATA AND RESEARCH METHODOLOGY

The subjects of the study were 10 monolingual TD RUS children (mean age 76 months) and 10 monolingual TD LIT peers (mean age 76 months). The RUS subjects were living in Saint Petersburg; they attended state kindergarten daily and were taught according *The Federal State Educational Standard of Preschool Education*¹. Similarly, the LIT subjects were living in Kaunas (the second largest city in Lithuania); they attended state kindergarten and were taught according a state programme *Pre-primary Education*². An equal number of participants for both the groups were selected from those children whose parents provided written permission for them to participate in the experiment.

Preschool age considered critical for the transition from oral to written communication, which appears to be crucial for the later development of literacy and academic attainment. Thus language skills at preschool age should be investigated in order to indicate the linguistic profile of this age group and to identify children who need language therapy or a help in learning the written language.

Procedure. While various models and methods for analyzing children's linguistic competency have been developed, *narrative analysis* has been applied in many studies for a number of reasons. Following Hayward and Schneider [8], narratives "constitute instances of language in use rather than in isolated component out of

¹ Федеральный государственный образовательный стандарт дошкольного образования. Доступен по: <http://xn--80abucjiihbv9a.xn--plai/%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8/3447/%D1%84%D0%B0%D0%B9%D0%BB/2280/13.06.14-%D0%A4%D0%93%D0%9E%D0%A1-%D0%94%D0%9E.pdf> (дата обращения 11.10.2015).

² Priešmokyklinis ugdymas. Available at: www.smm.lt/web/en/education_1/pre-primary-education- (accessed 11.10.2015).

context; they are an integral part of everyday social interactions and the school curriculum". The narratives are "typically monologues that have a recognizable beginning and end, thus are relatively easy units to identify; they are also familiar to people of all ages, excepting only infants and toddlers" [13]; finally, narrative "play a critical role in the development of discourse, literacy, and socialization abilities" [12]. All-in-all "one can hardly underestimate the role of narrative skills in general language proficiency and in a proper functioning of an individual in a society" [6].

A visual stimulus, namely, picture sequence, the *Baby-Birds Story* [6], was selected for eliciting children's narratives. The sequence consisted of six colored pictures (10 × 10 cm), without a text. An experimenter tested each child individually, in a quiet room in their kindergarten. First, for warming-up, each child was asked, whether he/she likes fairy-tales and stories, who tells stories to him/her, and then the experimenter said: "Today I would like you to tell me a story." The experimenter took the pictures and continued: "This is a story in these pictures. First I'll show you all pictures, and then you look at the pictures carefully and tell me the story you see." Then the experimenter placed the pictures in the correct sequence in a single row in front of the child, without saying anything except, "The story starts like this...". The child was allowed to look at the pictures for a minute or two to get the gist of the story. Then the experimenter said: "Now I want you to tell the story. This is the beginning of the story. Look at the pictures and try to tell the best story you can." No questions such as "What is he/she doing here?"; "What is this?" etc., were used in order not to disrupt or influence the child's narration. Allowable prompts, if the child was hesitant to continue, were, "Tell me a story about what happens in this picture" or "Tell me what happened".

All the stories were audio-recorded, transcribed and coded according to CLAN [11] tools for automatic analysis of the mazes and the main indications of story productivity.

Variables tested

Hesitations can be described as (1) silent (*unfilled*) or (2) *filled pauses* (also called *fillers*) involving the articulation of some sound during the delay [17], e. g.:

(1) *Lipo katė (.) į lizdą.*

'The cat climbed to PAUSE a nest.'

(2) *Потом собака (.) ммм (.) прогнала кошку.*

'Then the dog PAUSE-FILLER-PAUSE chased the cat away.'

Repetitions can be grouped into repeated (3) phrases, (4) words and (5) parts of word.

(3) *И сказали (.) и сказали это (.) своей маме.*

'Then [they] told PAUSE then [they] told their mother about this.'

(4) *Mama savo (.) savo vaikams valgyt atnešė.*

'Mother bird brought some food for her-PAUSE-her children.'

(5) *Малы (.) малыши птенцы остались одни.*

'Baby: INCOMPLETE-PAUSE-baby-birds were left alone.'

Revisions can be classified as (6) phonological, (7) lexical, and (8) grammatical modifications of speech.

(6) *Принесла одного червяка дра (.) для всех птенчиков.*

'[She] brought just one worm for: INCORRECT for all the chicks.'

(7) *Varna pribėgo (.) priskrido prie katės.*

'The crow ran-PAUSE-flied to the cat.'

(8) *Были (.) было мама птица и три птенца.*

'[There] were-PAUSE-was a mother-bird and three chicks.'

During the analysis, a percentage of each type of mazes over total words was calculated. Then, individual variables were submitted for statistical analysis.

RESULTS AND DISCUSSION

The findings indicated that TD children produced all types of mazes in the stories. In total, 102 mazes were observed in the RUS and 65 mazes were found in the LIT stories. This contained respectively up to 30.9% and 31.3% of mazes over total words.

The majority of them can be identified as hesitations (11.9% of hesitations over total words in RUS; 11.9% in LIT), while repetitions (5.0% of repetitions over total words in RUS; 2.6% in LIT) and revisions (1.2% of revisions over total words in RUS; 2.1% in LIT) were much rarer.

Hesitations. Both the RUS and LIT children tended to use much unfilled pauses (8.6% of unfilled pauses over total words in RUS; 10.2% in LIT), while filled pauses were much rarer (3.2% and 1.5% respectively). The filler may resemble an actual word (9) or be a non-lexical formation (10), e. g.:

(9) *Взял (.) так сказать (.) и дернул за хвост.*

'[The dog] took PAUSE-FILLER-PAUSE and pulled [cat's] tail.'

(10) *Жили-были (.) эээ (.) ласточки.*

'[There] were PAUSE-FILLER-PAUSE swallows.'

The majority of the fillers could be identified as non-lexical units, whereas only a few of them (3 of 17 in RUS; 1 of 7 in LIT) were actual words.

Following previous researches [3], fillers "are most likely to occur at the beginning of an utterance or phrase, presumably as a consequence of the greater demand on planning processes at these junctures". However, in our study, the majority (2 of 17 in RUS; 1 of 7 in LIT) of fillers occurred within an utterance. Although we still need more data and comprehensive studies, one can

observe that children from both the groups tend to hesitate before object/subject naming, e. g.:

(11) *А (.) мама ммм (.) птица прилетела.*

‘And PAUSE the mother FILLER-PAUSE bird came back.’

(12) *Мама сорока и ее (.) эээ (.) ммм (.) сорочки.*

‘Mother-magpie and her PAUSE-FILLER-PAUSE-FILLER-PAUSE] baby-magpies.’

This presumably can be related to vocabulary limitations and its influence on the speech planning processes.

Repetitions. Following the results, repeated words (10 of 29 repetitions in RUS; 7 of 13 in LIT) and parts of word (18 of 29 repetitions in RUS; 6 of 13 in LIT) were much more frequent in comparison to repeated phrases (1 of 29 repetitions in RUS; 0 in LIT). Among the repeated words, conjunctions (e. g., Russian *a* ‘and’, *и* ‘and’), discourse markers (such as Russian *потом* ‘then’), and prepositions were dominant. In only the RUS group, repetitions of the last syllable of word were observed, e. g.:

(13) *Пришла да мама сорока ка.*

‘Mother mother:INCOMPLETE magpie magpie:INCOMPLTETE came’

Revisions. After analysis it can be stated that lexical revisions (5 of 8 revisions in RUS; 7 of 7 revisions in LIT) were dominant among all the revisions, while grammatical and phonological revisions were rarer.

Despite the observed slightly different characteristics, statistical analysis did not reveal any significant differences ($p > 0.05$) between the RUS and LIT groups from the perspective of a number and distribution of mazes. However, statistically significant different correlations between the variables within the groups were obtained. First, in the RUS group, *a percentage of unfilled pauses over total words* correlated ($p < 0.05$) with *a percentage of revisions over total words*. A strong correlation ($p < 0.01$) between *a percentage of hesitations over total words* and *a percentage of unfilled pauses over total words* suppose that the majority of hesitations may be identified as silent (unfilled) pauses between or within words. The latter correlation was also obtained in the LIT group, but the revisions did not correlate with any other type of mazes. Moreover, the repetitions were used completely differently between the groups. In the RUS group, *a percentage of repetitions over total words* correlated ($p < 0.05$) with *a percentage of filled pauses over total words*, while in the LIT group, *a percentage of repetitions over total words* correlated ($p < 0.05$) with *a percentage of unfilled pauses over total words*.

CONCLUSIONS

The study highlighted the main tendencies of linguistic disfluency in the narratives of Lithuanian- and Russian-speaking TD preschoolers. Although various

types of mazes were observed, the majority of them can be identified as hesitations, while repetitions and revisions were much rarer. Among the hesitations, silent (unfilled) pauses strongly prevailed. A dominance of lexical reformulations among all revisions supposed that a self-monitoring in story-telling was related rather with lexical processing (but we still need to analyze correlations between different types of revision and a number of phonological, grammatical, and lexical errors). Generally, the findings confirmed a prediction that pauses and repetitions are more immature disfluencies, while other types of disfluencies such as revisions are more characteristic at the later stages of language acquisition.

Statistical analysis did not reveal any significant differences between the groups from the perspective of a number and distribution of mazes, but statistically significant different correlations between the variables within the groups were obtained. First, in the RUS group, revisions correlated with hesitations, while in the LIT group such a tendency was not observed. Second, in the RUS group, repetitions correlated with fillers, while in the LIT group a correlation between silent (unfilled) pauses and repetitions was identified. The differences observed between the groups might lead to raising a question about cross-linguistic and cross-cultural universalities and differences from the perspective of linguistic disfluency in narrative speech.

FINANCIAL SUPPORT

The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Humanities (grant No. 14-04-00509 *Формирование языковых подсистем у детей с нормой и отставанием в развитии речи: корпусное и экспериментальное исследование текстов* [Development of linguistic subsystems in typically-developing and language-impaired children: Corpus-based and experimental study]) and the Research Council of Lithuania (grant No. LIT-9-11 *Sintaksinės sakytinės lietuvių kalbos ypatybės: tekstyno analizė* [The Syntactic Features of Spoken Lithuanian: the Corpus Analysis]).

REFERENCES

1. Ахутина Т.В. Порождение речи. Нейролингвистический анализ синтаксиса. – М., 1989. [Ahutina TV. Speech damage. Neurolinguistical analysis of syntaxes. Moscow; 1989. (In Russ).]
2. Bock K, Levelt WJM. Language production. Grammatical encoding. In: Handbook of Psycholinguistics. Ed. M.A. Gernsbacher. New York: Academic Press; 1994: 741-79.
3. Corley M, Stewart OW. Hesitation disfluencies in spontaneous speech: The meaning of um. *Language and Linguistics Compass*. 2008;2(4):589-602.

4. Fiestas CE, Bedore LM, Pe-a ED, Nagy VJ. Use of mazes in the narrative language samples of bilingual and monolingual 4-to 7-year old children. In: Proceedings of the 4th International Symposium on Bilingualism. Ed by J. Cohen, K.T. McAlister, K. Rolstad, J. MacSwan. Somerville, MA: Cascadilla Press; 2005:730-40.
5. Fromkin V. The non-anomalous nature of anomalous utterances. *Language*. 1971;47(1):27-52.
6. Gagarina N, Klop D, Kunnari S, et al. MAIN: Multilingual Assessment Instrument for Narratives. Berlin: ZAS; 2012.
7. Garrett MF. The limits of accommodation. In: Errors in Linguistic Performance. Ed by V. Fromkin. New York: Academic; 1980:263-71.
9. Jefferson G. Glossary of transcript symbols with an introduction. In: Conversational Analysis: Studies from the First Generation. Ed by G.H. Lerner. John Benjamins; 2004:13-31. doi: 10.1075/pbns.125.02jef
10. Loban W. Language Development: Kindergarten through Grade Twelve. NCTE Committee on Research Report No. 18. Urbana, Ill.: National Council of Teachers of English; 1976.
11. MacWhinney B. The CHILDES Project: Tools for Analyzing Talk. Electronic Edition. Available at: <http://childes.psy.cmu.edu/manuals/CLAN.pdf> (accessed 10.11.2015).
12. McCabe A. Preface: Structure as a way of understanding. In: Developing Narrative Structure. Ed by A. McCabe, C. Peterson. Lawrence Erlbaum Associates, Inc.; 1991: ix-vxii.
13. Peterson C, McCabe A. Linking children's connective use and narrative macrostructure. In: Developing Narrative Structure. Ed by A. McCabe, C. Peterson. Lawrence Erlbaum Associates, Inc.; 1991:29-53.
14. Redmond SN. Conversational profiles of children with ADHD, SLI and typical development. *Clinical Linguistics & Phonetics*. 2004;18(2):107-125.
15. Shapiro D.A. Stuttering Intervention: A Collaborative Journey to Fluency Freedom. Austin, TX: Pro-Ed; 1999.
16. Sieff S., Hooyman B. Language-based disfluency: A child case study. Miami, FL: Hearing Association Annual Convention; 2006.
17. Watanabe M, Rose RL. Pausology and hesitation phenomena in second language acquisition. In: The Routledge Encyclopedia of Second Language Acquisition. Ed by P. Robinson. New York/London: Routledge; 2012:480-483.
18. Wijnen F. Fluency as a marker of expressive language development skill in children. In: The International Association for the Study of Child Language. Montreal; 2011.

◆ Информация об авторах

Balčiūnienė Ingrida — PhD, Associate Professor, Department of Lithuanian Language. Vytautas Magnus University. 58, Donelaichio St., Kaunas, LT-44248, K. Lithuania. E-mail: i.balciuniene@hmf.vdu.lt.

Aleksandr N. Kornev — Dr Sci, Professor, Department of General and Applied Psychology at the Rate of Biomedical Sciences. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: k1949@yandex.ru.

Балчюниене Ингрида — канд. фил. наук, доцент, кафедра литовского языка. Университет Vytautas Magnus. LT-44248, Каунас, ул. К. Донелайчио, д. 58. E-mail: i.balciuniene@hmf.vdu.lt.

Александр Н. Корнев — д-р психол. наук, профессор, кафедра общей и прикладной психологии с курсом медико-биологических дисциплин. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: k1949@yandex.ru.

МЛАДЕНЧЕСТВО И СТАНОВЛЕНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОДОВСПОМОЖЕНИЯ В РОССИИ

© Т.О. Новикова

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

Контактная информация: E-mail: tatolnov@gmail.com – Татьяна Олеговна Новикова

Статья принята к печати 13.01.2016

Резюме. Настоящая работа посвящена анализу появления в России первых акушерских школ, и, прежде всего, рассмотрению принципов, лежащих в основе организации обучения повивальному искусству и осмыслению в связи с этим социокультурной рецепции младенчества и материнства. Почему акцентируется внимание на организации системы профессионального родовспоможения и становлении акушерской практики в России? Ведь представления о том, каким образом осмысливается младенчество, каким статусом обладает ребенок в социальной структуре, как осуществляется забота о сохранении жизни и здоровья новорожденных, может находить отражение в различных правовых актах и установлениях. Но появление профессионального акушерства – это не только важная веха в истории медицины, но и принципиальный момент для всего гуманитарного знания, поскольку возникновение профессионально-организованного родовспоможения может свидетельствовать об изменениях в социокультурной системе отношения к женщинам и детям. Особенно это важно, когда речь заходит о младенчестве, поскольку данный этап человеческой жизни оказывается, как правило, за рамками социокультурной рефлексии, младенчество не заявляет о себе, а отношение к нему проявляется в истории культуры косвенно, через репрезентируемые визуальные образы, создание определенной материальной культуры и формирование системы взглядов на заботу о материнстве и детстве. Возникновение профессиональной медицинской помощи женщине в период родов и новорожденному младенцу означает, что их жизнь и здоровье важны для государства, а не зависят лишь от милости Бога.

Ключевые слова: повивальное искусство; акушерство; младенчество; школы для повивальных бабок.

INFANCY AND THE FIRST STEPS OF PROFESSIONAL MIDWIFERY SCHOOLS IN RUSSIA

© T.O. Novikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: tatolnov@gmail.com – Tatiana O. Novikova

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 147–150

Accepted: 13.01.2016

Abstract. This research is devoted to the analysis of the first schools for midwives in Russia and first of all we will review the principles, which were the basis for teaching obstetricians and understanding the socio-cultural reception childhood and motherhood, which arises in connection to this. Why the focus is on the professional organization of obstetric and midwifery practice development in Russia? Ideas about how childhood is interpreted, what status does a child have in the social structure, how the concern to protect the life of the newborn may be reflected – all these problems could be found in a variety of legal laws and regulations. Establishment of professional obstetrics is not only the important milestone in the history of medicine, it is also very important for the whole of human knowledge, as the emergence of professionally organized obstetrics may be a sign of changes of the attitude to women and children in the socio-cultural system. This is especially important when it comes to infants, since this stage of life is usually beyond the scope of social and cultural reflection, infancy is not asserting itself and attitude to infants shows itself in the history of culture indirectly through the represented visual images, creating a certain material culture and formation system of views on the care of mothers and children. Providing professional medical assistance to a woman during childbirth and to an infant means that their life and health are important for the state and they should not rely only on the grace of God.

Keywords: midwifery; obstetrics; infancy; midwifery schools.

На протяжении многих веков все, что так или иначе связывалось с родами и рождением детей, относилось к сфере личной интимной жизни женщины. При этом роды никогда не рассматривались как чисто биологическое явление, они всегда были включены в социокультурный контекст. В традиционной культуре роды выступали одним из важных переходных обрядов, посредством которого новый статус и жизнь обретали не только ребенок, но и женщина, осуществлялась связь социума и космоса [1].

Абсолютным знанием и истиной в родильном обряде обладали повитухи. Именно им предназначалось грамотно осуществить переход, помочь обрести новую реальность и младенцу и женщине. Возможно, именно поэтому повитухи во многих культурах рассматривались не просто как медиумы, стоящие на пороге сакрального, но и как ведьмы [6].

Лишь в середине XVIII столетия акушерство в России перестало быть лишь «бабичьим делом», а оформилось в полноправное медицинское направление, в основу которого были положены определенные принципы и подходы, направленные на сохранение жизни и здоровья роженицы и младенца. Отправной точкой начала профессиональной системы родовспоможения можно считать 1754 год, поскольку именно в этом году 29 апреля был издан Указ Сената об учреждении в Санкт-Петербурге и Москве школ, предназначенных для обучения повивальному искусству¹.

Говоря о становлении профессионального акушерства в России, необходимо заметить, что организация медицинского образования в целом начинается в период правления Петра I. С момента своего возникновения в 1706 году и на протяжении последующих за этим пятидесяти лет систематическое преподавание медицинских наук имело исключительно практическую направленность и отличалось определенной односторонностью, поскольку в качестве цели подготовки медицинского персонала виделось, прежде всего, содействие нуждам и потребностям армии [5]. Естественно, что все, что не было связано с военными целями и задачами, не входило в спектр обучения будущих лекарей. Так и акушерство, считавшееся абсолютно гражданской потребностью, не представлялось возможным включить в перечень преподаваемых в госпитальных училищах дисциплин.

¹ Об учреждении школ в Санкт-Петербурге и в Москве для обучения повивальному искусству; о снабжении столиц и городов испытанными в сем искусстве бабками под именем присяжных // ШСЗ. – Т. XIV. – № 10214. – 29 апреля 1754 года. – С. 55–57.

Вместе с тем поразительно высок был уровень младенческой и детской смертности. А.Т. Болотов [2] отмечает, что 1/3 детей умирали в младенчестве. Лечение малолетних детей не только не поощрялось, но и считалось греховным. Более того, «судя по несметновеликому множеству умиравших до сего, умирающих ныне и впредь умирать имевших младенцев и людей в первейшие года их жизни и до развития всех их душевных сил и способностей, наверное, полагать можно, что и они у Бога не забыты, и что он не тщетно, а с каким-нибудь особенным и святейшим намерением устроил и распорядил то, чтоб такое великое множество умирало людей, не доживших до совершеннейшего своего возраста и даже познания о самих себе» [2].

Еще одним примером безразличия и невнимания к вопросам акушерства и оказания профессиональной медицинской помощи при родах можно считать тот факт, что возглавлявший медицинскую канцелярию К.Г. Бургава был настолько равнодушен к подобной проблематике, что даже не нашел акушерки ко двору, несмотря на то что будущая императрица Екатерина «подавала добрые надежды» [5].

Знаковой фигурой для формирования профессионального российского акушерства по праву является Павел Захарович Кондоиди, назначенный в 1754 году директором медицинской канцелярии и первым лейб-медиком с чином тайного советника. Историк русской медицины Я.А. Чистович пишет о П.З. Кондоиди так: «Этот замечательный человек, по рождению и религии грек, в ранней молодости приехал в Россию и полюбил свое новое отечество всеми силами души своей. Обладая редкими для того времени образованием и опытностью, почерпнутою из продолжительных путешествий по Европе, он с самых ранних лет начал присматриваться к ходу медицинских наших учреждений в руках архиятеров и не мог не заметить, что они не способны ни к каким успехам и ни к какому развитию, пока управление ими будет довольствоваться исключительно только формою, не снабженною ни малейшим содержанием» [5].

П.З. Кондоиди осознавал всю важность и значимость для государства создания специальной системы подготовки профессиональных акушеров. Он полагал, что общество не может не понимать важности проблемы, поскольку, говоря словами М.В. Ломоносова: «самое главное дело есть сохранение и размножение Российского народа, в чем состоит величество, могущество и богатство всего государства, а не в обширности тщетной без обитателей» [3].

Мне представляется, что озвучиваемые П.З. Кондоиди идеи, с одной стороны, указывают на то, какие действительно проблемы существовали в области оказания акушерской помощи женщинам,

а с другой — задают определенный вектор развития системы профессионального родовспоможения и защиты материнства и детства. К основным предложенным П.З. Кондоиди принципам можно отнести следующие.

- Обязательность государственного освидетельствования повивальных бабок в Москве и Санкт-Петербурге. Данный принцип подразумевает, что отныне деятельность по оказанию помощи женщине в родах должна быть подконтрольна государству. На ведение акушерской практики необходимо получить специальное разрешение и принять присягу. Это, в свою очередь, задает определенные требования к профессионализму акушерки и подразумевает ответственность государства за выдачу свидетельств о возможности осуществления акушерской практики. К проекту, предложенному П.З. Кондоиди, прилагался текст присяги повивальной бабки, согласно которому повитуха присягала не только придерживаться профессионализма в своей деятельности, но и соблюдать требования этических принципов: сохранять конфиденциальность информации о роженице, новорожденном младенце, обстоятельствах родов и др., быть тактичной и доброжелательной по отношению к женщинам, относиться с одинаковой заботой и добротой ко всем роженицам вне зависимости от их социального статуса и обстоятельств жизни.
- Назначение вознаграждения повивальным бабкам за оказание услуг по родовспоможению. С одной стороны, П.З. Кондоиди полагал, что, взяв с рожениц плату за роды, он таким образом сможет вернуть займ, взятый из государственной казны на организацию повивальных школ. С другой стороны, сама схема и реестр оплаты акушерских услуг были составлены очень грамотно. Цена зависела от нескольких факторов: от социального положения роженицы и от самой сложности родов. Чем выше было социальное положение и/или чем сложнее были роды, тем больше необходимо было заплатить повивальной бабке за оказание ее услуг. При этом предусматривалось и даже настаивалось на принятии родов на безвозмездной основе у бедных и неимущих женщин. Позднее из казны стали выделяться деньги и на обеспечение малоимущих женщин лекарствами и необходимыми вещами для младенцев, что также свидетельствовало о заботе в области материнства и детства. Был также учтен и такой социальный вопрос, как принятие родов у женщин, находящихся под следствием, в тюремном заключении или ставших жертвами насилия. Для его решения была введена долж-

ность казенной присяжной повивальной бабки. Акушерскую помощь такая повивальная бабка оказывала бесплатно, а от государства ей было положено определенное жалованье.

- Ответственность повивальных бабок за поиски кормилицы для новорожденных младенцев. Согласно настоящему указу Сената предполагалось, что повивальные бабки не только будут проявлять мастерство и профессионализм, оказывая помощь женщине в родах, но и будут помогать в поиске кормилиц для малышей, при этом руководствуясь тем, что кормилицы должны быть: здоровы, постоянны и благонравны. Таким образом подчеркивалось, что благополучие младенца зависит не только от того, каким образом он будет произведен на свет, но и от того, какую заботу и внимание получит с самых первых дней своей жизни.
- Введение должностей «профессор бабичьего дела» и «акушер». Задача, которую ставил П.З. Кондоиди, заключалась не в том, чтобы составить реестр и учесть всех повитух, практикующих в Санкт-Петербурге и Москве, а затем и по всей России, а в том, чтобы создать централизованную систему оказания помощи роженице. Для этого необходима была организация школ повивального искусства, в которых бы читался как теоретический курс, расширяющий медицинские представления повивальных бабок, так и практический, в рамках которого разбирались бы сложные случаи, вводились бы в оборот новые инструменты, техники, лекарства. Подобное обучение должно было осуществляться грамотными специалистами в области акушерства, получившими медицинское образование и зарекомендовавшими себя в этой области. Кроме того, «профессор бабичьего дела» и «акушер» должны были осуществлять общий контроль над организацией акушерства в городе, оказывать консультативную и практическую помощь повивальным бабкам в сложных и неординарных случаях.
- Организация системы ученичества. Для того чтобы система профессионального родовспоможения могла полноценно функционировать, необходимо было не только переподготовить уже практикующих повитух, но и создать преемственность. В связи с этим каждой повивальной бабке вменялось иметь как минимум двух учениц, при этом замужние и имеющие дочерей повитухи должны были передать свое ремесло и обучить повивальному искусству хотя бы одну из своих дочерей. Обязательным требованием к ученицам было умение читать и писать по-русски. (Надо отметить, что П.З. Кондоиди настаивал на том, чтобы обучение проводилось на русском

языке и иностранные пособия, используемые в образовательных целях, также переводились на русский язык). Также ученицы должны были быть зарегистрированы в медицинской канцелярии. Само ученичество составляло 6 лет и при этом должно было включать общесестринскую практику и только потом непосредственное обучение повивальному делу.

Необходимо заметить, что перечисленные идеи, одобренные и утвержденные указом Сената, были настолько новы, что исполнение их было сопряжено с определенными трудностями. Внедрение их осуществлялось чрезвычайно медленно, поскольку общество во многом оказалось не готово к предлагаемым переменам. Например, состоятельные женщины полагали, что им гораздо выгоднее пользоваться услугами повитух, не зарегистрированных в медицинской канцелярии. Они порой не осознавали важности специальной профессиональной подготовки, полагая, что для успешного разрешения в родах достаточно большого опыта повитухи и рекомендаций со стороны уже рожавших женщин. Такое положение дел привело к тому, что присяжные повивальные бабки были практически не востребованы, и П.З. Кондоиди пришлось пересматривать финансовую политику организации обучения повивальному искусству.

Кроме того, часто дело стопорилось из-за немотивированности докторов к осуществлению обучения повивальному искусству. Одним из ярких исключений явился Нестор Максимович-Амбодик, который возглавил Санкт-Петербургскую акушерскую школу в 1781 году. Это был человек поразительной работоспособности и энциклопедических знаний. Заслуги его перед российским акушерством невозможно переоценить. Он первым ввел в практику подготовки акушеров обучение на фантомах, которые специально были изготовлены по его проектам и рисункам, вел образование на русском языке, читал открытые лекции по акушерству, на которых могли присутствовать все желающие, явился автором первого фундаментального труда по акушерству и педиатрии «Искусство повивания, или Наука о бабичьем деле» [4]. И именно он отмечал, что «деторождение есть по справедливости начало и источник богатств каждого народа, слава земных обладателей силы, крепости и благоденствия всех царств и областей» [4]. Однако потребовалось достаточно много времени для того, что эта мысль

не только была воспринята в обществе, но и получила практическое воплощение в реализации тех передовых идей и замыслов, которые были выдвинуты при организации повивального искусства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е.А. Современный родильный обряд. Фольклор и постфольклор: структура, типология, семиотика. Доступен по: <http://www.ruthenia.ru/folklore/belousova4.htm> (дата обращения: 03.08.2015). [Belousova EA. The modern maternity rite. Folklor i postfolklor: struktura, tipologija, semiotika. Available at: <http://www.ruthenia.ru/folklore/belousova4.htm> (accessed 03.08.2015). (In Russ).]
2. Болотов А.Т., Артемьева Т.В. (вст. ст., подготов. текста, коммент) О душах умерших людей. – СПб.: Алетейя, 2006. [Bolotov AT, Artemyeva TV. (introduction, ed., comment.) About the souls of dead people. Saint Petersburg: Aleteya; 2006. (In Russ).]
3. Ломоносов М.В. Письмо покойного Михаила Васильевича Ломоносова к Ивану Ивановичу Шувалову. Журнал древней и новой словесности издаваемого г. Олиным. – СПб.: Типография Департамента народного просвещения, 1819 [Lomonosov MV. Letter from the deceased Mikhail Vasilievich Lomonosov to Ivan Ivanovich Shuvalov. Zhurnal drevney i novoy slovesnosti izdavaemogo g. Olinym. Saint Petersburg: Tipographia Departamenta narodnogo prosveshchenija; 1819. (In Russ).]
4. Максимович-Амбодик Н.М. Искусство повивания, или Наука о бабичьем деле: На пять частей разделенная и многими рисунками снабденная ... Для пользы повивальных российских бабок и лекарей сочинил врачебной науки доктор, и повивального искусства профессор Нестор Максимович-Амбодик. – СПб.: Имп. Тип., 1784–1786: Ч.5. [Maksimovich-Ambodik NM. Art or midwifery Science or Women science: Five parts and many drawings. For the use of midwives and doctors written by a doctor and midwifery professor Nestor Maksimovich-Ambodik. Saint-Petersburg: Imp. Tip.; 1784-1786:5.]
5. Чистович А.Я. Очерки из истории русских медицинских учреждений XVIII столетия. – СПб: тип.Я. Третья, 1870. [Chistovich AY. Essays on the history of Russian medical institutions XVIII century. Saint-Peterburg: tip. Ya. Tretya; 1870.]
6. Harley D. Historians as Demonologists: The Myth of the Midwife-witch. *Social History of Medicine*. 1990; 3(1):1-26.

◆ Информация об авторах

Татьяна Олеговна Новикова — канд. филос. наук, доцент, кафедра общей и прикладной психологии с курсом медико-биологических дисциплин. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: tatolnov@gmail.com.

Tatiana O. Novikova — PhD, Associate Professor, Department of General and Applied Psychology at the Rate of Biomedical Sciences. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: tatolnov@gmail.com.

УДК: 618.3-039.11
DOI: 10.17816/PED71151-155

КАЧЕСТВО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВЬЯ

© Т.Д. Василенко, М.Е. Воробьева

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Контактная информация: E-mail: tvasilenko@yandex.ru – Татьяна Дмитриевна Василенко

Статья принята к печати 25.01.2016

Резюме. Статья посвящена исследованию факторов и условий качественного раннего взаимодействия матери и ребенка. В нашей работе важным представляется рассмотрение материнства с точки зрения особенностей социально-ролевого компонента социальной идентичности в связи со стилем готовности к материнству. Полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин с адекватным стилем готовности к материнству на первый план выступают социальные роли супруги и матери, а также роль профессионала. У женщин с тревожным стилем готовности к материнству иерархия социальных ролей определяется основной ролью матери. У игнорирующего стиля готовности к материнству женщина определяет себя как профессионала, работника, что свидетельствует об отвержении роли матери с данным стилем. Обнаружена связь стиля готовности к материнству у женщин в период беременности, качества раннего взаимодействия с ребенком и состояния здоровья детей в первые 6 месяцев жизни. В результате лонгитюдного исследования динамики взаимодействия матери и младенца сделаны выводы, позволяющие осуществлять профилактику нарушений контакта в диаде «мать–младенец» как на этапе беременности, так и после рождения ребенка в течение 6 месяцев. Стиль готовности к материнству влияет на формирование социально-ролевого компонента идентичности женщины. Во время беременности формируется стабильная иерархия социальных ролей. Это позволяет проектировать индивидуально-ориентированное психологическое вмешательство, а также ставит перед нами задачу подготовить женщину во время беременности к принятию социальной роли матери.

Ключевые слова: готовность к материнству; принятие материнской роли; раннее взаимодействие матери и ребенка.

THE QUALITY OF INTERACTION BETWEEN MOTHER AND CHILD AS A FACTOR OF FORMATION OF HEALTH

© T.D. Vasilenko, M.E. Vorobeva

Kursk state Medical University

Contact Information: E-mail: tvasilenko@yandex.ru – Vasilenko Tatiana Dmitrievna

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 151–155

Accepted: 25.01.2016

Abstract. The article is devoted research of factors and conditions quality of early interaction between mother and child. In our work it is important that consideration of motherhood from the point of view of social and role-playing component of social identity in connection with the style of readiness to motherhood. These data suggest that in women with adequate style readiness to motherhood to the fore the social role of wife and mother, as well as the role of a professional. Women style with alarming readiness to motherhood hierarchy of social roles are determined by the primary role of the mother. Ignoring the style, readiness to motherhood a woman defines herself as a professional, employee, indicating the rejection of the role of mother with this style. Found communication style, readiness to motherhood in women during pregnancy, quality of early interaction with the child and the health of children in the first 6 months of life. As a result, longitudinal studies of the dynamics of the interaction between mother and infant conclusions, allowing to prevent violations of the contact in the dyad "mother–child" on the stage of pregnancy and after the birth of a child within 6 months. Style the willingness to motherhood influence the formation of social role component of the identity of a woman. During pregnancy formed a stable hierarchy of social roles. It allows you to design individually oriented psychological intervention, but also confronts us with the task to prepare the woman during pregnancy to the adoption of social roles as mothers.

Keywords: readiness to motherhood; acceptance of one's mother's role; early interaction between mother and child.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование качества раннего взаимодействия матери и ребенка имеет значение как с точки зрения профилактики нарушений здоровья и развития, так и с позиции клинико-психологического сопровождения беременных и подготовки их к принятию материнской роли. Взаимодействие матери и младенца в первые шесть месяцев жизни ребенка представляет собой сложный процесс взаимной адаптации и синхронизации [2, 3, 7], способствующий в дальнейшем формированию качественной привязанности, условий успешной социализации, протективных факторов и сохранению здоровья. В работе представлено исследование связи стиля готовности к материнству в процессе беременности и качества взаимодействия с младенцем в первые шесть месяцев его жизни матерей с различными стилями готовности к материнству [10], которые они демонстрировали на этапе беременности.

Цель: изучение качества раннего взаимодействия женщин с различным стилем готовности к материнству с младенцами в динамике как условие сохранения здоровья ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проходило в течение 7 месяцев с использованием лонгитюда. Методы исследования: структурированное интервью, архивный метод (работа с медицинскими картами), метод формализованного наблюдения («Шкала оценки для понимания взаимодействия матери и ребенка в грудном возрасте» I. Chatoor), психодиагностические методики (опросник «Удовлетворенность браком» В.В. Столина, Т.Л. Романова, Г.П. Бутенко; методика «Фигуры» Г.Г. Филипповой; тест отношений беременной И.В. Добрякова; методика «Кто я?» М. Куна, Т. Макпартленда в модификации Т.В. Румянцевой). Для статистического анализа были использованы методы сравнительной статистики (непараметрические критерии χ^2 Пирсона и ϕ^* Фишера). Все расчеты проводились с использованием статистического пакета фирмы StatSoft STATISTICA 6.0.

В исследовании приняли участие 40 замужних женщин в возрасте 18–27 лет, ожидающих первого ребенка, удовлетворенных браком, которые были обследованы на III триместре беременности, в первый, третий и шестой месяц после рождения ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проверки гипотезы о связи стиля готовности к материнству у женщин в период беременности, качества раннего взаимодействия с ребенком и состояния здоровья детей в первые месяцы жизни нами

были сформированы три группы: женщины с адекватным, тревожным и игнорирующим стилями готовности к материнству на этапе беременности.

В конце первого месяца жизни младенца были выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между женщинами, имеющими адекватный и игнорирующий стили готовности к материнству в период беременности по параметрам взаимодействия со стороны матери: ласковость (0,66 и 0,20 — частота встречаемости здесь и ниже соответственно), проявление голоса (0,83 и 0,40), искренность (0,94 и 0,30), изменчивость (0,67 и 0,20), реактивность (0,72 и 0,10), содержание речи (0,83 и 0,30), вербальные ограничения (0,94 и 0,10). Со стороны младенца были обнаружены статистически значимые различия по параметру «проявление эмоций» (0,89 у адекватной матери и 0,20 у игнорирующей).

Полученные данные свидетельствуют о том, что женщины с адекватным стилем готовности к материнству демонстрируют проявления принятия роли матери и адекватной ценности ребенка, ласковы в прикосновениях к ребенку, общаются с детьми на оптимальной дистанции; во время взаимодействия наклоняются близко к ребенку, обнимают его, целуют; их лицо всегда находится близко к голове ребенка, при необходимости мать приводит ребенка в полувертикальное положение, чтобы ближе притянуть его к себе (для объятий). Пеленание у таких матерей аккуратное, с осторожным разворачиванием, медленным поворачиванием ребенка. Такие женщины часто берут ребенка на руки, используют «детский язык»: диалог, разговор или длинные предложения, понятные для ребенка на эмоциональном уровне [7]. Действия у таких матерей рассматриваются как «элемент разговора», длинные высказывания состоят из повторов и коротких простых «предложений», чередующихся случайными вокализациями («разговор»), имитациями, диапазон которых расширяется; мать постоянно сопровождает все свои действия и поведение ребенка комментариями. В речи у таких матерей присутствуют обращения, вопросы, констатация и комментарии к действиям младенца [3]. У них наблюдается «оптимальное» разнообразие в поведении: часты вариации поведения, богатые фантазией; разнообразные попытки привлечь внимание ребенка, игры. У младенцев в ответ на воздействие матери внимательное лицо, заинтересованные, сосредоточенные, широко открытые глаза, они многократно улыбаются.

Женщины с тревожным стилем готовности к материнству характеризуются повышенным ценностным отношением к ребенку, они отзывчивы, большей частью спонтанно реагируют на поведение

ребенка. Ребенок проявляет внимание на обращение матери без большого промедления. В половине случаев мать реагирует на отвлечение взгляда ребенка, его смех и плач. Речь матери направлена на младенца, но у ребенка в ответ на воздействие матери, как правило, нейтральное выражение лица, глаза не широко открыты, смеется редко, коротко.

Женщины с игнорирующим стилем готовности к материнству, заниженной ценностью ребенка характеризуются проявлением голоса, который сопровождается «взрослым языком» или отсутствием проявлений голоса, они «разговаривают» с ребенком, но так, как со взрослым партнером [6]. У таких женщин отношение к ребенку неоднозначно: содержание, тон, выражение лица, телесное отношение (жесткий захват) не согласуются друг с другом. У таких матерей наблюдается стереотипное повторение поведения при попытках управлять вниманием ребенка, привлечь его внимание к себе. Ребенок чаще всего смотрит в другую сторону или капризничает. У матерей с игнорирующим стилем готовности к материнству содержание речи, направленной на ребенка, отчетливо, но часто встречаются негативная констатация или упрек, высказывания матери, как правило, сопровождаются сердитым тоном. Выражение лица младенцев таких матерей обычно нейтрально, наблюдается отсутствие проявлений эмоций (улыбки).

В 3 месяца после рождения мы выявили статистически значимые различия между матерями с адекватным и игнорирующим стилями готовности к материнству по следующим параметрам: ласковость (0,83 и 0,30), проявление голоса (0,89 и 0,50), искренность (0,94 и 0,30), изменчивость (0,89 и 0,10), реактивность (0,78 и 0,10), содержание речи (0,83 и 0,20), вербальные ограничения (0,89 и 0,10), а также эмоции (0,83 и 0,30), проявления голоса (0,94 и 0,60) у младенца как ответные реакции на воздействие матери.

Среди женщин с адекватным и тревожным стилем готовности к материнству статистически значимые различия были обнаружены по параметрам: ласковость (0,83 и 0,5), искренность (0,94 и 0,42), изменчивость (0,89 и 0,33) и вербальные ограничения (0,42 и 0,89). Среди женщин с тревожным и игнорирующим стилями готовности к материнству значимые различия были обнаружены по реактивности (0,58 и 0,1) и содержанию речи (0,83 и 0,2), а также проявлениям эмоций (0,75 и 0,3) и голоса (0,92 и 0,6) у младенца.

Полученные данные свидетельствуют о том, что женщины с адекватным стилем готовности к материнству к 3-му месяцу после рождения ребенка характеризуются развитием качества взаимодействия

с ним. Об этом свидетельствует также и то, что у таких женщин малыш развивается в соответствии с возрастными параметрами. Установление субъект-субъектных взаимоотношений между матерью и ребенком в дальнейшем приведет к благоприятному развитию привязанности. В этом периоде ребенок, отвечая на воздействие матери, использует голос, который уже не является плачем.

Женщины с тревожным стилем готовности к материнству начинают активнее проявлять ласковость и телесный контакт во взаимодействии с младенцем к 3-му месяцу, что может свидетельствовать об адаптации матери к ситуации появления ребенка. Вместе с тем во взаимодействии с ребенком по-прежнему наблюдаются пропуски стимуляций и «посылов» от ребенка, мать их не замечает, у них наблюдается отсутствие игр. Женщины с игнорирующим стилем готовности к материнству устанавливают субъект-объектные отношения с младенцем, что в дальнейшем будет препятствовать развитию привязанности. Отмечается активизация голосового реагирования младенца в ответ на стимуляцию со стороны матери, что свидетельствует о желании ребенка устанавливать контакт с матерью [8].

К 6-му месяцу мы выявили значимые различия между матерями с адекватным и игнорирующим стилями готовности к материнству по параметрам эмоций (0,89 и 0,2), ласковости (0,94 и 0,3), проявлений голоса (0,94 и 0,4), искренности (1,0 и 0,2), изменчивости (0,82 и 0,2), реактивности (0,89 и 0,1), стимуляции (0,83 и 0,3), содержания речи (0,89 и 0,1), игр (1,0 и 0,3), вербальных ограничений (0,78 и 0,1), а также проявлений голоса у младенца (1,0 и 0,1) как ответных реакций на взаимодействие с матерью.

Среди женщин с адекватным и тревожным стилями готовности к материнству статистически значимые различия были обнаружены по параметрам: ласковость (0,94 и 0,58), искренность (1,0 и 0,33), изменчивость (0,82 и 0,33), стимуляции (0,83 и 0,42), игры (1,0 и 0,33) и вербальные ограничения (0,78 и 0,25), а также эмоции (1,0 и 0,67), проявления голоса (1,0 и 0,58) у младенца.

Среди женщин с тревожным и игнорирующим стилем готовности к материнству значимые различия были обнаружены по параметрам эмоций (0,67 и 0,2), реактивности (0,58 и 0,1) и содержания речи (0,92 и 0,1), а также проявлениям эмоций у младенца (0,67 и 0,1).

У матерей к 6-му месяцу после рождения ребенка отмечаются те же тенденции развития взаимодействия с младенцем, что и на 3-м месяце после его рождения: оптимальное взаимодействие у адекватных матерей упрочивается, так же как и нарушенное взаимодействие у игнорирующих матерей.

Взаимодействие с ребенком игнорирующих матерей все чаще сопровождается нейтральным эмоциональным фоном, во взаимодействии с матерью выражение лица младенцев чаще серьезное, при этом у них появляется склонность к поиску объекта, замещающего мать, эмоциональный контакт возникает чаще по отношению к другим взрослым (даже к исследователю). У тревожных матерей продолжает нарастать амбивалентность взаимодействия с ребенком.

Следует отметить, что в диаде «мать–ребенок» женщина, поведенческий компонент социальной идентичности которой характеризуется адекватным стилем готовности к материнству, эмоционально взаимодействует со своим малышом. Это способствует развитию взаимодействия с периода беременности до 6-го месяца после рождения ребенка [10]. Подтверждение данного вывода мы также находим в теории Дж. Боулби. Он утверждает, что дети таких матерей (группа В с надежной безопасной привязанностью) стремятся к близости, взаимодействию с матерью. Такое поведение ребенка свидетельствует о чувстве безопасности [1].

У женщин, социальная идентичность которых характеризуется тревожным стилем готовности к материнству, к 6-му месяцу наблюдается амбивалентное развитие взаимодействия во взаимоотношениях с ребенком. Дж. Боулби писал, что такие матери отличаются непоследовательностью, неустойчивостью и непредсказуемостью поведения [1].

У женщин, социальная идентичность которых характеризуется игнорирующим стилем готовности к материнству, проявляется нарушенное взаимодействие как со стороны самой женщины, так и со стороны ребенка. Дж. Боулби о таких детях пишет как о детях «отстраненной, избегающей, небезопасной привязанности». Матери таких детей отличаются холодностью, невнимательным отношением к потребностям ребенка, излишней требовательностью [1].

В процессе исследования мы отслеживали состояние здоровья младенцев на протяжении 6 месяцев. Оказалось, что только у 1 из 10 младенцев адекватных матерей в возрасте 1 месяца имеется запись в медицинской карте о простудных заболеваниях и кишечных коликах, в то время как у игнорирующих матерей — у 6 из 10. К трем месяцам частота встречаемости заболеваний младенцев у игнорирующих матерей возрастает до 0,9, к шести — составляет 0,8. Статистически значимо ниже заболеваемость младенцев у адекватных (в 3 месяца — 0,1, в 6 месяцев — 0,3) и тревожных матерей (в 1 месяц — 0,25, в 3 месяца — 0,3, в 6 месяцев — 0,4).

ВЫВОДЫ

Качество раннего взаимодействия между матерью и ребенком можно рассматривать как механизм формирования протективных факторов сохранения здоровья ребенка в первые месяцы жизни. На наиболее раннем этапе, этапе беременности, в качестве факторов сохранения здоровья ребенка выступает переживание беременности матерью, готовность к материнству и ценность ребенка во взаимосвязи со смысловыми, ценностными и личностными характеристиками матери. В процессе развития ребенка в первые 6 месяцев отмечается нарастание различий взаимодействия матери и младенца у женщин с различным стилем готовности к материнству. На первом году жизни ребенка сформировавшийся стиль готовности к материнству определяет качество раннего взаимодействия матери с младенцем и создает условия для развития привязанности. Изучение качества контакта матери и ребенка и развивающейся на этой основе привязанности к матери имеет значение в связи с уточнением влияния различных психосоциальных феноменов как защитных факторов и факторов риска для дальнейшего развития ребенка, влияние надежности ранней эмоциональной связи ребенка с матерью на его соматическое и социально-психологическое здоровье в онтогенезе.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках проекта «Качество раннего контакта матери и ребенка в системе психосоциальных факторов как условие сохранения здоровья» (№ 14-06-00085).

ЛИТЕРАТУРА

1. Боулби Дж. Создание и разрушение эмоциональных связей. – М.: Академический Проект, 2004. [Boulby D. Construction and deconstruction of emotional connections. Moscow: Akademicheskij Proekt; 2004. (In Russ).]
2. Брутман В.И., Радионова М.С. Формирование привязанности матери к ребенку в период беременности // Вопросы психологии. – 1997. – № 6. – С. 38–47. [Brutman VI, Radionova MS. Formation of maternal attachment to child during pregnancy. 1997;(6):38-47. (In Russ).]
3. Брутман В.И., Филиппова Г.Г., Хамитова И.Ю. Динамика психологического состояния женщин во время беременности и после родов // Вопросы психологии. – 2003. – № 4. – С. 59–68. [Brutman VI, Filippova GG, Hamitova II. Dynamic of women's psychological condition during pregnancy and after confinement. *Voprosy psihologii*. 2003;(4):59-68. (In Russ).]

4. Василенко Т.Д. Жизненный путь личности: время и смысл человеческого бытия в норме и при соматической патологии. — Курск: КГМУ, 2011. [Vasilenko T.D. Zhiznennyj put' lichnosti: vremja i smysl chelovecheskogo bytija v norme i pri somaticheskoj patologii [Personal life route; time and meaning of human being in norm and somatic pathology]. Kursk; 2011. (In Russ).]
5. Василенко Т.Д., Земзюлина И.Н. Принятие роли матери: клинко-психологический анализ. — М.: ФОРУМ, 2011. [Vasilenko T.D., Zemzjulina I.N. Prinjatie roli materi: kliniko-psihologicheskij analiz [Acceptance of the role of mother: clinical — psychological analyzes]. M.: FORUM; 2011. (In Russ).]
6. Добряков И.В. Перинатальная психология. — СПб.: Питер, 2010. [Dobryakov IV. Perinatal psychology. Saint Petersburg: Piter; 2010. (In Russ).]
7. Мухамедрахимов Р.Ж. Мать и младенец: психологическое взаимодействие. — СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2003. Muhamedrahimov RZh. Mat' i mladenec: psihologicheskoe vzaimodejstvie [Mother and infant: the psychological interrelation]. Saint Petersburg: Izd-vo S.-Peterb. un-ta; 2003. (In Russ).]
8. Сидоренко Е.Н. Методы математической обработки в психологии. — СПб.: Речь, 2003. [Sidorenko EN. The methods of mathematical processing in psychology. Saint Petersburg: Rech'; 2003. (In Russ).]
9. Стерн Д.Н. Межличностный мир ребенка: взгляд с точки зрения психоанализа и психологии развития. — СПб.: ВЕИП, 2006. [Stern DN. Intersubjective world of child: the view from the psychoanalytic point. Saint Petersburg: VEIP; 2006. (In Russ).]
10. Филиппова Г.Г. Психология материнства: учеб. пособие. — М., 2002. [Filippova GG. Psychology of motherhood: text book. Moscow; 2002. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Татьяна Дмитриевна Василенко — д-р психол. наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической психологии. ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tvasilenko@yandex.ru.

Марина Евгеньевна Воробьева — ассистент, кафедра общей и клинической психологии. ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vorobeva-marina-evgenevna@yandex.ru.

Tatiana D. Vasilenko — Dr Sci, Associate Professor, Head, Department of General and Clinical Psychology. Kursk state Medical University. E-mail: tvasilenko@yandex.ru.

Marina E. Vorobeva — Assistant Professor, Department of General and Clinical Psychology. Kursk state Medical University. E-mail: vorobeva-marina-evgenevna@yandex.ru.

УДК: 616-001.1
DOI: 10.17816/PED71156-162

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЛЮДЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ

© Т.В. Маликова, Д.Г. Пирогов

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

Контактная информация: E-mail: lotus_76@mail.ru — Татьяна Владимировна Маликова

Статья принята к печати 02.02.2016

Резюме. В статье представлено исследование особенностей субъективной оценки качества жизни лиц с ограниченными возможностями (нарушения опорно-двигательного аппарата, приобретенные в связи с травматизацией). Проводится сравнительный анализ паралимпийцев и лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата, а также сравнение паралимпийцев с профессиональными спортсменами. Описываются особенности восприятия жизни во временной перспективе, рассматриваются отдельные характеристики качества жизни (самоотношение, копинги, ценности). В рамках представленного в статье исследования выявляется позитивная оценка качества жизни паралимпийцами в отличие от групп сравнений (спортсмены и лица с нарушениями опорно-двигательного аппарата). Для паралимпийцев характерна направленность в будущее, позитивная оценка настоящего. Они демонстрируют высокий уровень удовлетворенности социальными взаимоотношениями, положительно оценивают собственное здоровье, а при оценке отношения к болезни демонстрируют гармоничный тип, позволяющий адекватно распределять собственные силы и определять свои возможности. Паралимпийцы противостоят своему физическому несовершенству через преодоление трудностей, с которыми они сталкиваются как в повседневной жизни, так и в рамках занятиями спортом. Структура самоотношения паралимпийцев указывает на значимость показателей саморазвития, ориентации на преодоление трудностей. При этом паралимпийцы демонстрируют меньшую заинтересованность в оценке их возможностей и достижений окружающими в отличие от профессиональных спортсменов. Для паралимпийцев спорт — это жизнь, которая позволяет чувствовать себя полноценным членом общества. Спорт помогает паралимпийцам исключать из своего поведения деструктивные формы реагирования в стрессовых ситуациях, характерных для лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата, не занимающихся спортом и не являющихся активными участниками социальных отношений.

Ключевые слова: качество жизни; копинг-стратегии; жизненные ценности; отношение к болезни; самоотношение; люди с ограниченными возможностями; паралимпийцы.

ASSESSMENT OF LIFE QUALITY IN DISABLED INDIVIDUALS

© T.V. Malikova, D.G. Pirogov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: tatolnov@gmail.com — Tatyana V. Malikova

For citation: *Pediatrician*, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 156–162

Accepted: 02.02.2016

Abstract. This article presents the study of the features of the subjective evaluation the quality of life of disabled people. The article contains a comparative analysis of Paralympians and persons with locomotor disorders and a comparison of Paralympian and professional athletes. The study describes the features of perception of the life in a time perspective and considers some characteristics of the quality of life (self-attitude, coping strategies, values). Within the framework of the presented research which was revealed Paralympians' positive assessment of their quality of life, unlike the comparison group (athletes and persons with locomotor disorders). An orientation to the future and positive assessment of the present tense are typical for paralympians. They demonstrate a high level of satisfaction with social relationships, positive view of their own health, and the harmonic type of relationship to the disease, which allows adequate distribute their own strength and to determine their capabilities. Paralympians confront to their physical defect by overcoming the difficulties that they face in everyday life, and through sports. The structure of the Paralympians' attitude to yourself indicates the importance of the self-development indicators and orientation to overcome the difficulties. Thus, Paralympians show less interest in the others assessment of their capabilities and achievements as opposed to professional athletes. Sport is a life that allows Paralympians feel full member of society. Sport helps Paralympians to exclude from their behavior destructive

forms of responses in stressful situations, which are typical for people with disorders of the musculoskeletal system, who also not involved in sports and don't take active part in a social relations.

Keywords: quality of life; coping strategies; values of life; types of attitude towards the disease; attitude towards myself; people with disabilities; paralympians.

Понятие «качество жизни» используется в медицине, психологии, социологии, политологии и других областях для оценки субъективной удовлетворенности жизнью [24]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет качество жизни (КЖ) как «степень восприятия отдельными людьми или группами людей того, что их потребности удовлетворяются, а необходимые для достижения благополучия и самореализации возможности предоставляются»¹.

Оценка КЖ может определяться на социально-демографическом уровне, с точки зрения экономического благополучия страны и соответственно — благополучия населения, с точки зрения состояния здоровья населения. Эти аспекты рассматриваются в рамках общественных наук, тем не менее именно психологический подход позволяет не только констатировать уровень индивидуального восприятия качества жизни, но и определять мишени психологического сопровождения лиц с ограниченными возможностями [13].

Психологическими составляющими качества жизни, по мнению ряда специалистов, являются удовлетворенность жизнью и социально значимые ценностные ориентации личности [2, 4, 8, 9, 11, 16, 18, 20, 21, 23]. Определяющая роль в их детерминации принадлежит личностным характеристикам человека [3, 4, 19, 20, 23]. В зарубежной психологии в качестве таких характеристик рассматриваются экстраверсия, внутренний контроль, высокая самооценка, самоуважение, самопринятие, оптимизм, жизнелюбие, умение планировать и продуктивно использовать время [22]; в отечественной психологии — самореализация, активность, смелость, ответственность, способность к самовыражению, мотивационная направленность, совладающее поведение, уверенность и др. [1, 7–9, 16]. Наибольшее влияние на оценку качества жизни, по мнению Т.Н. Савченко и Г.М. Головиной [7, 16], оказывает уверенность в себе.

Г.В. Бурковский, Е.В. Левченко, А.М. Беркман [5] отмечали, что качество жизни — это не уровень жизни, не образ жизни, не благосостояние. Качество жизни — это отдельная характеристика, соотношение радостей и печалей в жизни человека относительно субъективного восприятия этого человека.

¹ Здоровье-21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. Европейская серия по достижению здоровья для всех. № 6. 1999. С. 293.

Актуальным вопросом остается исследование КЖ лиц с ограниченными возможностями. Большинство исследователей делает акцент на негативных факторах инвалидизации. В то же время можно отметить рост исследований, направленных на изучение позитивного опыта преодоления травматизации [12]. В рамках настоящей работы проводился сравнительный анализ КЖ лиц с ограниченными возможностями, паралимпийцев и профессиональных спортсменов.

Целью исследования являлось определение уровня качества жизни лиц с ограниченными возможностями с учетом их социальной активности.

В исследовании сравнивались группы лиц с ограниченными возможностями и спортсмены-паралимпийцы (все с поражениями опорно-двигательного аппарата), а также профессиональные спортсмены (табл. 1).

В первые две группы входят мужчины с приобретенным поражением опорно-двигательного аппарата, различие в данных группах определяется уровнем их социальной активности, включенности в социальные отношения. Эти различия дают нам возможность изучить роль социальных отношений в оценке качества жизни данным контингентом.

Группу профессиональных спортсменов составили лица, занимающиеся теми же видами спорта, что и паралимпийцы (табл. 2).

Сравнение групп паралимпийцев и профессиональных спортсменов было необходимо для выявления общих и отличительных факторов, составляющих психологическую структуру качества жизни.

Таблица 1

Описание исследуемых групп

№	Наименование группы	Количество	Средний возраст
1	Лица с ограниченными возможностями, не занимающиеся спортом	26	33
2	Паралимпийцы	26	27
3	Профессиональные спортсмены	26	25

Таблица 2

Распределение по видам спорта участников исследования

Виды спорта	Паралимпийцы	Профессиональные спортсмены
Групповые	16	17
Индивидуальные	10	9

Задачами исследования стали:

- изучение субъективного уровня качества жизни;
- исследование специфики выраженности различных компонентов качества жизни у представленных групп испытуемых.

Для решения первой задачи был использован метод оценки индивидуального качества жизни [14], разработанный и апробированный ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Изучение составляющих качества жизни проводилось с использованием следующих психодиагностических методов:

- методика определения преобладающего типа отношения к болезни (ТОБОЛ) [6], которая позволяет выявить различия в структуре отношения к собственному заболеванию у лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата в зависимости от их включенности в социальные отношения;
- тест-опросник самоотношения [15] позволяет выявить специфику отношения к самому себе в рамках отношений с окружающими людьми;
- методика определения индивидуальных копинг-стратегий [10] дает возможность определить степень продуктивности/непродуктивности используемых респондентами стратегий совладания;
- морфологический тест жизненных ценностей [17] направлен на выявление ценностно-мотивационной структуры личности. Помимо опреде-

ления актуальных ценностей методика позволяет выявить и степень их реализации в различных сферах жизнедеятельности.

Базы исследования: Паралимпийский комитет Санкт-Петербурга, Благотворительная организация «Перспективы». Эмпирический материал по программе, разработанной авторами, собран М.И. Зинчуком.

В ходе анализа полученных результатов были выявлены следующие особенности изучаемых групп (рис. 1).

Сравнительный анализ индивидуальной оценки качества жизни показал, что существуют значимые различия ($p \leq 0,001$) между паралимпийцами и лицами с ограниченными возможностями. Удовлетворенность жизнью в целом характерна для паралимпийцев, которые воспринимают свою жизнь более наполненной событиями, чем респонденты других групп. При этом в группе паралимпийцев обнаружены обратные взаимосвязи с показателями отношения к болезни по неврастеническому и сенситивному типам. Возможность заниматься спортом, несмотря на физические ограничения, позволяет им сформировать гармоничный тип отношения к своему заболеванию, что в свою очередь повышает их качество жизни.

При анализе составляющих компонентов качества жизни (рис. 2) также наблюдается преимущество позитивных взглядов на жизнь в группе

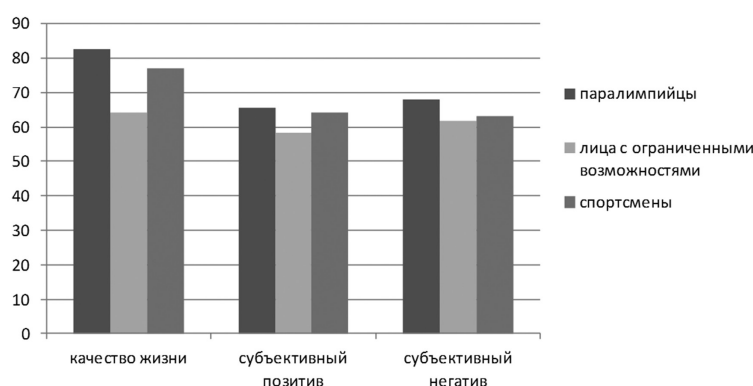


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня индивидуальной оценки качества жизни респондентами

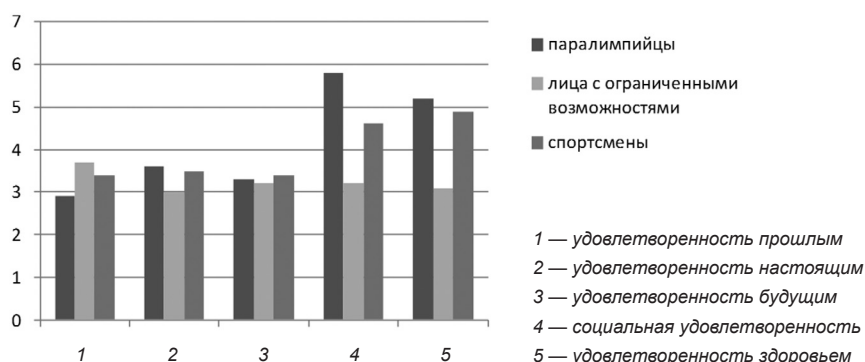


Рис. 2. Сравнительный анализ компонентов субъективной удовлетворенности качеством жизни респондентов

паралимпийцев по сравнению с другими респондентами. Однако у них отмечается более низкий уровень удовлетворенности прошлым в отличие от группы лиц с ограниченными возможностями ($p \leq 0,01$). Подобные результаты могут быть обусловлены тем, что для паралимпийцев в прошлом опыте наиболее значимым фактом является период приобретения инвалидизации, концентрирование на этом этапе жизни снижает удовлетворенность прошлой жизнью в целом. Период же занятиями спортом возрождает их силы и уверенность в себе. Спорт помогает не выпасть из социальной жизни, поддерживает их активность и способствует повышению субъективной оценки здоровья (в сравнении с группой лиц с ограниченными возможностями получены значимые различия при $p \leq 0,001$). Лица же с ограниченными способностями концентрируются в основном на жизни до травмы, что косвенно подтверждалось в результате бесед с ними. Наибольшие показатели паралимпийцы демонстрируют при субъективной оценке качества социальных отношений и собственного здоровья. Данный факт объясняется тем, что свое актуальное состояние здоровья они сравнивают с собой в прошлом и «инвалидизированными» людьми, не занимающимися спортом, что можно отнести к стратегиям совладания со своим физическим состоянием. При оценке социальной удовлетворенности лица, не занимающиеся спортом, во главу угла ставят количество контактов и включенность в социум, в то время как паралимпийцы социальную удовлетворенность воспринимают через призму признания своих успехов.

Исследование отношения к болезни у лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата выявило ряд значимых различий (рис. 3), изучение которых позволило сделать следующие выводы. Паралим-

пийцы демонстрируют в основном триаду (гармоничный, эргопатический, анозогнозический) типов отношения к болезни, которая говорит об адаптивном типе, характеризующемся меньшей выраженностью социальной дезадаптации в связи с физическим состоянием, в то время как для группы лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата характерны такие реакции на болезнь, как раздражительность, слабость, «капитуляция» перед заболеванием или дезадаптивное поведение, ведущее к нарушению их социального функционирования.

Анализ специфики выраженности основных компонентов качества жизни представляется следующим образом: исследование самоотношения, изучение особенностей совладающего поведения и актуальных ценностей.

В рамках исследования самоотношения выявлены значимые различия по показателям «самоинтереса» и «самоуверенности» ($p \leq 0,001$) в группах лиц с ограниченными возможностями. У паралимпийцев эти показатели оказались выше.

В сравнении с профессиональными спортсменами показатель «ожидаемое отношение других» в группе паралимпийцев снижен ($p \leq 0,01$). Подобные результаты могут говорить о значимости показателей самоотношения при адаптации после травмы. Заинтересованность в собственном развитии, наличие уверенности в себе у паралимпийцев позволяет найти ресурсы для преодоления травматического стресса.

Изучение особенностей совладающего поведения респондентов (копинги) позволяет сделать следующие выводы. Для группы респондентов, являющихся профессиональными спортсменами, в среднем характерно преобладание частично адаптивных и адаптивных способов совладания со стрессом.

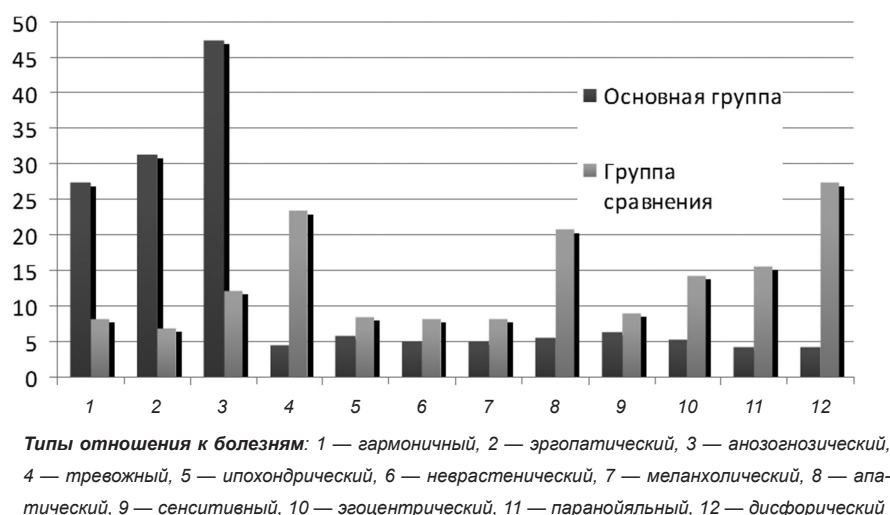


Рис. 3. Сравнительный анализ типов отношения к болезни

При этом эта тенденция сохраняется в рамках когнитивного, аффективного и поведенческого компонентов. Паралимпийцы часто используют дезадаптивные эмоциональные копинги, а лица, не занимающиеся спортом, дезадаптивные поведенческие. При этом стоит отметить, что у паралимпийцев поведенческий копинг находится в обратной взаимосвязи и с субъективной оценкой наполненности жизни событиями и отношением к спорту. Это позволяет говорить, что спорт является сдерживающим фактором на пути дезадаптивного поведения.

Сравнительный анализ актуальных ценностей указывает на их большую выраженность в группе профессиональных спортсменов. Паралимпийцы занимают промежуточное значение, а для лиц, не занимающихся спортом, характерна наименьшая выраженность данных показателей. Способность к удовлетворению актуальных ценностей в различных аспектах жизнедеятельности имеет сходную картину. Для паралимпийцев оказались наиболее значимы ценности «достижения» и «развития себя», а для лиц, не занимающихся спортом, — «креативность», «индивидуальность». Кроме этого, паралимпийцы в большей степени могут реализовать себя в сфере физической активности ($p \leq 0,01$).

ВЫВОДЫ

1. При общем высоком уровне субъективной удовлетворенности жизнью паралимпийцев по сравнению с другими группами респондентов, а также гармоничным типом отношения к болезни отмечается тенденция к негативному восприятию своего прошлого. Прошлый опыт оценивается через призму факта травматизации, который привел к кардинальным изменениям в жизни. Возможно, что данный факт помогает им противостоять стрессу, не опускать рук и быть полноценным членом общества. Временная картина лиц с ограничением возможностей, не занимающихся спортом, представлена иначе. К прошлому относится период до травматизации. В то время как настоящее и будущее оценивается в рамках существующих ограничений. В обоих случаях можно говорить о значимости пережитого травматического опыта и его влиянии на актуальное состояние лиц с ограниченными возможностями. При этом паралимпийцы берут на себя ответственность за свое актуальное состояние, что помогает им в социальной адаптации.
2. Изученные в рамках настоящего исследования отдельные компоненты качества жизни позволяют определить значимость для успешной адаптации лиц с ограниченными возможностями

таких характеристик самоотношения, как «самоинтерес» и «самоуважение», которые позволяют паралимпийцам, несмотря на травму, видеть ценность и значимость собственной личности, быть уверенными в своих силах. Данные характеристики являются интериоризированными и составляют основу ценностей респондентов (достижения и развития себя). Это позволяет паралимпийцам чувствовать себя нужными и полноценно реализовывать свои ценности в сфере физической активности. Особенности реагирования в стрессовой ситуации лиц с ограниченными возможностями являются эмоциональные и поведенческие копинги, характеризующиеся сниженной адаптивностью. Паралимпийцам свойственно непродуктивное эмоциональное реагирование в стрессовых ситуациях, а для лиц с ограниченными возможностями, не занимающихся спортом, — непродуктивное поведенческое реагирование в стрессе. При этом поведенческий копинг в группе паралимпийцев поддерживается на адаптивном уровне за счет занятия спортом. Тем самым можно утверждать, что стремление к достижениям и спорт являются важным фактором социальной адаптации лиц с ограниченными возможностями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абульханова-Славская К.А. Деятельность и психология личности. – М., 2008. [Abul'hanova-Slavskaya KA. Activity and psychology of personality. M., 2008. (In Russ).]
2. Алмакаева А.М. Субъективное качество жизни: основные проблемы исследования // Вестник СамГУ. – 2006. – № 5/1. – С. 41–7. [Almakaeva AM. Subjective quality of life: the main problems of research. *Vestnik SamGU*. 2006;(5/1):41-47. (In Russ).]
3. Андрееenkova Н.В. Сравнительный анализ удовлетворенностью жизнью и определяющих ее факторов // Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены. – 2010. – № 5. – С. 189–215. [Andreenkova NV. Comparative analysis of life contentment and the factors that determinate it. *Monitoring obshchestvennogo mnenija: ekonomicheskie i social'nye peremeny*. 2010;(5):189-215. (In Russ).]
4. Баранова А.В. Экономико-психологические детерминанты субъективного качества жизни: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – М., 2005. [Baranova AV. Economical-psychological determinates of subjective quality of life [dissertation]. Moscow; 2005. (In Russ).]
5. Бурковский Г.В., Левченко Е.В., Беркман А.М. Об исследованиях здоровья и качества жизни // Обзорение психиатрии и медицинской психоло-

- гии имени В.М. Бехтерева. – СПб., 2004. – № 1. – С. 27–8. [Burkovskiy GV, Levchenko EV, Berkman AM. Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. Saint Petersburg; 2004;(1):27-28. (In Russ).]
6. Вассерман Л.И. Внутренняя картина болезни в структуре качества жизни у больных с соматической патологией // Сибирский психологический журнал. – 2008. – № 27. – С. 67–71. [Vasserman LI. Internal picture of illness in the structure of life quality among patients with somatic pathology. *Sibirskiy psihologicheskij zhurnal*. 2008;(27):67-71. (In Russ).]
7. Головина Г.М. Удовлетворенность жизнью и стили поведения. Материалы Всероссийского съезда Российского психологического общества. – СПб.: Российское психологическое общество, 2003. [Golovina GM. Contentment of life and styles of behavior. Materialy Vserossijskogo s'ezda Rossijskogo psihologicheskogo obschestva. Saint Petersburg: Rossijskoe psihologicheskoe obsschestvo; 2003. (In Russ).]
8. Джидарьян И.А., Антонова Е.В. Проблема общей удовлетворенностью жизнью: теоретическое и эмпирическое исследование. Сознание личности в кризисном обществе. – М., 1995. – С. 76–94. [Dzhidar'yan IA, Antonova EV. Problema obshchey udovletvorennost'yu zhizn'yu: teoreticheskoe i empiricheskoe issledovanie. *Soznanie lichnosti v krizisnom obshchestve*. Moscow; 1995:76-94.]
9. Зараковский Г.М. Качество жизни населения России: психологические составляющие. – М.: Смысл, 2009. [Zarakovskiy GM. The quality of life of population of Russia: psychological approaches. Moscow: Smysl; 2009. (In Russ).]
10. Змановская Е.В. Девиантология (Психология отклоняющегося поведения): учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М., 2006. [Zmanovskaja E.V. Deviantology (Psychology of deviant behaviour: teaching book for students)]. Moscow; 2006. (In Russ).]
11. Кулайкин В.И. Социально-психологические параметры качества жизни в различных социальных группах: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – Кострома, 2006. [Kulajkin VI. Social-psychological parameters of life quality in different social groups [dissertation]. Kostroma; 2006. (In Russ).]
12. Лебедева А.А. Качество жизни лиц с ограниченными возможностями здоровья: от средового подхода к личностному // Психология. Журнал Высшей школы экономики. – 2012. – Т. 9. – № 2. – С. 1–19. [Lebedeva AA. The life quality of persons with disabilities: from enviromental to personal approach. *Psihologija. Zhurnal Vyschey shkoly ekonomiki*. 2012;9(2):1-19. (In Russ).]
13. Марьясова Д.А. Психическая адаптация спортсменов-инвалидов с поражением опорно-двигательного аппарата; Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. [Marjasova D.A. The psychological adaptation of disabled athletes with locomotory system impairments. [dissertation]. Moscow; 2013. (In Russ).]
14. Машенко И.В. Метод оценки индивидуально-качества жизни. – Минск: Изд-во ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», 2009. [Maschenko IV. Metod ocenki individual'nogo kachestva zhizni [Method of valuation of individual quality of life]. Minsk: Izd-vo GUO "Belorusskaja medicinskaja akademija poslediplomnogo obrazovaniya"; 2009. (In Russ).]
15. Пантеев С.Р., Столин В.В. Методы измерения локуса контроля // Бодаев А.А., Столин В.В. Общая психодиагностика. – М., 1987. – С. 278–285. [Pantelev SR, Stolin VV. Methods of measurement of locus of control. In: A.A. Bodalev, V.V. Stolin. *Obschaja psihodiagnostika*. Moscow; 1987:278-285. (In Russ).]
16. Савченко Т.И., Соколов Е.Я. Мотивация и удовлетворенность жизнью // Методы исследования психологических структур и их динамики. – М.: Институт психологии РАН, 2001. [Savchenko TI, Sokolov EY. Motivation and contentment of life. In: *Metody issledovaniya psihologicheskikh struktur i ih dinamiki*. Moscow: Institut psihologii RAN; 2001. (In Russ).]
17. Сопов В.Ф., Карпушина Л.В. Морфологический тест жизненных ценностей: руководство по применению. – Самара: Изд-во СамИКП-СНЦ РАН, 2002. [Sopov VF, Karpushina LV. Morphological test of life values: handbook. Samara: Izd-vo SamIKP-SNC RAN; 2002. (In Russ).]
18. Углонова Е.А. Влияние феномена субъективного экономического благополучия на оценку качества жизни: Дис. ... канд. психол. наук. – Ярославль: ЯРГУ, 2003. [Uglanova EA. Influence of the phenomenon of subjective economical well-being on valuation of life quality [dissertation]. Yaroslavl'; 2003. (In Russ).]
19. Argyle M, Martin M, Crossland J. Happiness as a function of personality and social encounters. In J.P. Forgas, J.M. Innes, ed. *Recent Advances in Social Psychology: an international perspective*. Amsterdam, North Holland: Elsevier Science Publishers; 1989:189-203.
20. Diener E. Measuring Quality Of Life: economic, social and subjective indicators. *Social Indicators Research*. 1997;(40):190-216.
21. Rapley M. Quality of Life Research: A Critical Introduction Text. London: Sage Publications; 2003.
22. Roy I. Brown Quality of life for people with disabilities: models, research and practice. Cheltenham: Stanley Thornes; 1998.

23. Veenhoven R. Greater Happiness for a Greater Number. Is that Possible and Desirable? *J of Happiness Studies*. 2010;11(5):605-629. doi: 10.1007/s10902-010-9204-z.
24. Гордеев В.И., Александрович Ю.С. Качество жизни (QOL) — новый инструмент оценки развития детей. — СПб.: Речь, 2001. — 200 с. [Gordeev VI, Aleksandrovich YS. Kachestvo zhizni (QOL) — novyy instrument otsenki razvitiya detey. Saint Petersburg: Rech'; 2001. 200 p. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Татьяна Владимировна Маликова — канд. психол. наук, доцент, кафедра общей и прикладной психологии с курсом медико-биологических дисциплин. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lotus_76@mail.ru.

Дмитрий Геннадьевич Пирогов — канд. мед. наук, доцент, кафедра клинической психологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: icart.pirogov@gmail.com.

Tatyana V. Malikova — PhD, Associate Professor. Department of General and Applied Psychology at the State of Biomedical Sciences. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: lotus_76@mail.ru.

Dmitry G. Pirogov — MD, PhD, Associate Professor. Department of Clinical Psychology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: icart.pirogov@gmail.com.

ОСОБЕННОСТИ УСВОЕНИЯ ЗНАНИЙ СТУДЕНТАМИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ»

© Н.Ю. Заварзина, О.С. Кульбах, Е.Р. Зинкевич

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

Контактная информация: E-mail: nzavarzina@mail.ru – Наталия Юрьевна Заварзина

Статья принята к печати 11.01.2016

Резюме. В представленной статье анализируется процесс усвоения знаний при изучении дисциплины «Функциональная анатомия центральной нервной системы» на факультете клинической психологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. В процессе усвоения знаний большое значение имеет подготовительный этап изучения предмета. Преподаватель акцентирует внимание студентов на том, что анатомия, как описательная дисциплина, является субъективной в своей основе. Это обуславливает необходимость разработки единых принципов и подходов к описанию строения различных анатомических структур. Усвоение знаний представляет собой сложный процесс, включающий несколько этапов. На первом этапе происходит восприятие определенного анатомического объекта, осуществляется выделение его свойств и качеств по предложенному алгоритму. На втором этапе совершается осмысление наиболее существенных связей и отношений объекта изучения. На третьем этапе идет процесс запечатления и запоминания особенностей строения изучаемого объекта, а также его связей и функций, выделенных в результате многократной визуализации и повторения. На четвертом этапе осуществляется активное воспроизведение обучающимися приобретенных, осмысленных знаний и понятий существенных свойств и отношений. Только на данном этапе преподаватель может оценить качество усвоенных знаний студентами. Пятый этап предполагает активное использование приобретенных знаний, их творческое преобразование, применение в изучении других учебных дисциплин.

Ключевые слова: обучение; усвоение знаний; анатомия центральной нервной системы; этапы усвоения знаний; критерии оценки.

FEATURES OF ASSIMILATION OF KNOWLEDGE BY STUDENTS AT THE PROCESS OF STUDYING THE DISCIPLINE "FUNCTIONAL ANATOMY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM"

© N.Yu. Zavarzina, O.S. Kulbakh, E.R. Zinkevich

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: nzavarzina@mail.ru – Natalia Yu. Zavarzina

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 163–166

Accepted: 11.01.2016

Abstract. In the article the process of assimilation of knowledge when studying discipline "Functional anatomy of the central nervous system" at faculty of clinical psychology of GBOU VPO "St. Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of Russia is analyzed. In the course of assimilation the preparatory stage of studying of a subject is of great importance. The teacher focuses attention of students that anatomy as the descriptive discipline is subjective in the basis. It causes need of development of the uniform principles and approaches to the description of a structure of various anatomical structures. At the first stage of assimilation of knowledge there is a perception of a certain anatomic object; allocation of its properties and qualities on the offered algorithm is carried out. At the second stage the judgment of the most essential communications and the relations of the object of studying is made. At the third stage there is a process of imprinting and storing of features of a structure of the studied object, and also its communications and functions allocated as a result of repeated visualization and repetition. At the fourth stage active reproduction by a student of acquired knowledge and understanding of its essential properties and the relations is carried out. Only at this stage the

teacher can estimate quality of the acquired knowledge by students. The fifth stage assumes active use of the acquired knowledge, its creative transformation, application in studying of other subject matters.

Keywords: training; assimilation of knowledge; anatomy of the central nervous system; stages of assimilation of knowledge; criteria of an assessment.

Педагогическая наука уже давно успешно оперирует понятиями «обучение» и «усвоение знаний».

Категория «обучение» традиционно рассматривается с точки зрения преподавателя, который осуществляет организацию субъектно-направленной деятельности студентов, решающих задачи различных уровней сложности. Совокупность разнообразных по сложности и содержанию задач поддерживает развитие предметной и коммуникативной компетентности обучающихся, способствует становлению их личностных качеств и свойств, таких как учебная мотивация, задатки и способности, коммуникативность, уровень притязаний, самооценка, когнитивный стиль деятельности.

Центральным моментом обучения рассматривается процесс усвоения знаний, которые представлены как научные понятия. Безусловно, этот процесс не предполагает простого копирования студентами этих понятий. Обучающийся осваивает понятия постепенно посредством мыслительных операций — анализа, синтеза, сравнения, обобщения, абстрагирования, классификации.

В усвоении понятий осуществляется постепенный переход от неполного знания к полному. Такой переход имеет свои особенности, которые связаны прежде всего с содержанием понятий. Обычно движение происходит от частного, конкретного к общему, абстрактному. Применение уже усвоенных понятий обусловлено взаимосвязью теоретического и практического мышления.

Таким образом, усвоение — это процесс, в котором происходит постепенный переход от ситуаций, в которых действия обучающегося осуществляются на основе подражания, к высшим ступеням познания, которые строятся на самоорганизации обучающегося, его развивающейся способности самостоятельно добывать новые знания или применять уже приобретенные к решению новых задач.

Знания составляют основное ядро содержания обучения. На основе знаний формируются умения и навыки, развиваются умственные и практические действия. Такой позиции придерживается традиционный знаниевый подход. Знания являются основой нравственных убеждений, эстетических взглядов, мировоззрения. По мнению Л.М. Фридман, «знание — это результат нашей познавательной деятельности независимо от того, в какой форме эта деятельность совершалась: чувственно или вне-

чувственно, непосредственно или опосредованно; со слов других, в результате чтения текста, при просмотре кино или телефильма и т. д.» [4].

Принято выделять три основные функции знания:

- образовательную — перевод знания из его застывших фиксированных форм в процесс познавательной активности обучающихся;
- развивающую — преобразование знания из плана его выражения в содержание мыслительной деятельности обучающихся;
- воспитательную — использование знания в качестве средства формирования человека как личности и субъекта деятельности.

Согласно И.Я. Лернеру, В.М. Полонскому и др., свойствами знаний являются: системность, обобщенность, осознанность, гибкость, действенность, полнота, прочность [2, 3].

В.П. Беспалько выделяет несколько уровней усвоения учебной информации: 0 уровень — понимание; I уровень — узнавание; II уровень — воспроизведение; III уровень — применение; IV уровень — творчество [1].

Содержание научных понятий каждого учебного предмета определяет особенности его усвоения обучающимися.

Прокомментируем процесс усвоения знаний студентами на примере учебной дисциплины «Функциональная анатомия центральной нервной системы», которая изучается в первом семестре на факультете клинической психологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».

Большое значение имеет *подготовительный этап* изучения предмета. Прежде всего преподаватель акцентирует внимание студентов на том, что анатомия как описательная дисциплина является субъективной в своей основе. Это обуславливает необходимость разработки единых принципов и подходов к описанию строения различных анатомических структур. В частности, все анатомические понятия приводятся в соответствии с требованиями международной анатомической номенклатуры, в которой они представлены на латинском языке. Соответствующий русский перевод термина нередко является громоздким и (или) непонятным, так как приходится использовать многосложные высказывания или архаичные обороты. Например, «длинная

мышца, отводящая большой палец кисти», «переднее продырявленное вещество», «парагиппокампальная извилина».

Описание любого анатомического объекта производится по строго определенному алгоритму «от общего к частному». Так, вслед за обозначением объекта изучения (1) следует определение его принадлежности к конкретной классификационной группе (2), описание топографии (3), внешнего строения (4), внутреннего строения (5), развития (6), возрастных и индивидуальных особенностей (7), функции (8).

Например:

1. Мозжечок (*cerebellum*).
2. Является частью заднего мозга.
3. Располагается в задней черепной ямке.
4. Имеет правое и левое полушарие и червь — непарную срединную часть...
5. Серое вещество мозжечка представлено корой и ядрами...
6. Развивается из крыловидной пластинки заднего мозгового пузыря...
7. Формирование коры мозжечка продолжается на протяжении первых двух лет жизни...
8. Регуляция мышечного тонуса, позы и равновесия тела, коррекция целенаправленных движений в процессе выполнения...

На подготовительном этапе также обращается внимание на особенности изучения анатомии на современном уровне развития науки. Если исторически основным методом анатомии являлось

препарирование, а ее объектом был мертвый человек, то сегодня современные методы визуализации структур (КТ, МРТ, сонография и др.) позволяют изучать анатомию живого организма в динамике его индивидуального развития.

На первом этапе усвоения знаний происходит восприятие определенного анатомического объекта, осуществляется выделение его свойств и качеств по предложенному выше алгоритму. Существенную роль для восприятия анатомического объекта играет качество его визуальной демонстрации. Демонстрация включает не только представление структуры на слайдах, но и обязательное использование муляжей и нативных препаратов, так как объемное восприятие глубинных структур невозможно без максимального приближения к объекту изучения. Наряду с этим можно использовать различные дидактические схемы, карты, иллюстрирующие особенности строения той или иной структуры.

На втором этапе совершается осмысление наиболее существенных связей и отношений объекта изучения. Так, при изучении строения любого отдела головного мозга обязательно указываются его афферентные (прием информации) и эфферентные (передача информации) связи с другими отделами или с рабочими органами. Такие связи могут быть представлены в виде схем или графологических структур. В частности, при изучении темы «Функциональная анатомия мозжечка» используется следующая графологическая схема (рис. 1).



Рис. 1. Функциональная анатомия мозжечка

На третьем этапе происходит процесс запечатления и запоминания особенностей строения изучаемого объекта, а также его связей и функций, выделенных в результате многократной визуализации и повторения.

На четвертом этапе осуществляется активное воспроизведение обучающимися приобретенных, осмысленных знаний и понятий существенных свойств и отношений. Только на данном этапе преподаватель может оценить качество усвоенных знаний студентами. Это может осуществляться различными видами проверки, но специфика дисциплины «Функциональная анатомия центральной нервной системы» предполагает, что обучающийся самостоятельно должен уметь продемонстрировать на препаратах детали строения изучаемого отдела мозга и грамотно их назвать.

Пятый этап предполагает активное использование приобретенных знаний, их творческое преобразование, применение в изучении других учебных дисциплин. Следует отметить, что этому способствует вовлечение студентов в различные виды творческих работ, таких как разработка графологических схем, подготовка презентации, создание анатомических учебных рисунков и др.

В заключение необходимо подчеркнуть, что студентов следует ознакомить заранее с критериями оценки качества их знаний. Например, при изучении учебной дисциплины «Функциональная анатомия центральной нервной системы» заявлены следующие критерии.

1. Способность и готовность узнавать объект изучения, транслируемый в различных формулировках.
2. Способность и готовность использовать в устной и письменной речи научный терминологический словарь дисциплины.

3. Способность и готовность самостоятельно применять знания о структурах центральной нервной системы в других предметных областях.
4. Способность и готовность осуществлять систематизацию, классификацию, группировку, квалификацию объектов.
5. Способность и готовность обосновывать теории анатомического знания и поддерживать их контекстными примерами.
6. Способность и готовность решать нестандартные задачи и (или) находить новые подходы к их решению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалько В.П. Слагаемые педагогической технологии. – М.: Педагогика, 1989. [Bespalko VP. The components of pedagogical technology. Moscow: Pedagogika; 1989. (In Russ).]
2. Лернер И.Я. Процесс обучения и его закономерности. – М.: Знание, 1980. [Lerner IJ. The process of education and its regularities. Moscow: Znanie; 1980. (In Russ).]
3. Полонский В.М., ред. Научно-педагогическая информация: Словарь-справочник. – М.: Новая школа, 1995. [Polonskij VM., ed. The scientific-pedagogical information: dictionary. Moscow: Novaja shkola; 1995. (In Russ).]
4. Фридман Л.М. Психопедагогика общего образования : пособие для студентов и учителей. – М.: Институт практической психологии; 1997. [Fridman LM. Psychopedagogic of general education: hadbook for students and teachers. Moscow: Institut prakticheskoy psihologii; 1997. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Наталья Юрьевна Заварзина – канд. биол. наук, доцент, кафедра общей и прикладной психологии с курсом медико-биологических дисциплин. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nzavarzina@mail.ru.

Ольга Станиславовна Кульбах – д-р мед. наук, профессор, кафедра общей и прикладной психологии с курсом медико-биологических дисциплин. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: os_koulbakh@mail.ru.

Елена Романовна Зинкевич – канд. пед. наук, доцент, кафедра общей и прикладной психологии с курсом медико-биологических дисциплин. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lenazinkevich@mail.ru.

Natalia Yu. Zavarzina – PhD, Associate Professor. Department of General and Applied Psychology at the Rate of Biomedical Sciences. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: nzavarzina@mail.ru.

Olga S. Kulbakh – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of General and Applied Psychology at the Rate of Biomedical Sciences. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: os_koulbakh@mail.ru.

Elena R. Zinkevich – PhD, Associate Professor. Department of General and Applied Psychology at the Rate of Biomedical Sciences. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: lenazinkevich@mail.ru.

ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЦЕННОСТНОЕ ОТНОШЕНИЕ К СЕБЕ У ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© Е.А. Леушина

ГБОУ ВПО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»

Контактная информация: E-mail:

Статья принята к печати 15.02.2016

Резюме. В настоящей работе представлены результаты экспериментально-психологического исследования эмоционально-ценностного отношения к себе у подростков с хроническими аллергическими заболеваниями дыхательных путей и кожных покровов. В результате исследования 51 подростка с бронхиальной астмой и сопутствующими аллергическим ринитом и атопическим дерматитом было показано, что хронически болеющие подростки в большей степени склонны идентифицировать себя с больным человеком как в настоящий момент, так и в будущем нежели условно здоровые сверстники (при $p \leq 0,05$). Однако как мальчики, так и девочки с аллергическими заболеваниями склонны полагать, что в будущем они будут менее больны, чем в настоящий момент (при $p \leq 0,01$ для мальчиков и при $p \leq 0,05$ для девочек). При рассмотрении особенностей половой идентификации было обнаружено, что подростки с аллергическими заболеваниями не предполагают у себя увеличения типично мужских черт в процессе взросления, что характерно для их здоровых сверстников (при $p \leq 0,01$). Также было показано, что мальчики с хроническими аллергическими заболеваниями не предполагают по мере взросления уменьшения в своем поведении поступков и проявлений, характерных для детского возраста, что наблюдается при нормальном варианте развития. В целом как подростки из экспериментальной, так и из контрольной группы склонны положительно относиться к собственной личности с учетом имеющихся преимуществ и недостатков, отмечая при этом недостаток самоконтроля в поведении, его зависимость от внешних факторов, а также низкий уровень личностной активности. При рассмотрении временной перспективы личности было показано, что и хронически болеющие и условно здоровые подростки в будущем видят себя более активными, сильными и заслуживающими уважения.

Ключевые слова: самоотношение; эмоционально-ценностное отношение к себе; подростковый возраст; аллергические заболевания.

THE EMOTIONALLY-VALUABLE ATTITUDE TO THEMSELVES IN ADOLESCENTS WITH CHRONIC ALLERGIC DISEASES

© E.A. Leushina

Herzen State Pedagogical University of Russia

Contact Information: E-mail:

For citation: *Pediatrician*, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 167–172

Accepted: 15.02.2016

Abstract. In the following work are presented the results of experimental psychological research on suffering from chronic allergic respiratory and skin diseases adolescents' emotionally-valuable attitude to themselves. As the results of study at 51 adolescents suffering from bronchial asthma concomitant with allergic rhinitis and atopic dermatitis have been found that chronically ill adolescents tend to identify themselves as sick people, both currently and in the future, more than their conditionally healthy peers ($p \leq 0.05$). However, both boys and girls suffering from the allergic diseases tend to expect to become less ill than now ($p \leq 0.01$ for boys and $p \leq 0.05$ for girls). After considering the features of their gender identity have been found suffering from allergic diseases adolescents do not expect an increase in their typically male features in the process of growing up, that is typical for their healthy peers ($p \leq 0.01$). Moreover, the research has shown that boys with the chronic allergic disease do not expect a decrease of immature deeds in their behavior, which are typical for childhood, that occurs in the normal case of growth. Generally, both adolescents from the experimental and from control group tend to positively react to their personalities taking into account all the existing advantages and disadvantages, marking the lack of self-control in their behavior its dependence on external factors and also a low level of personal activity. After considering the temporal perspective of the personality has been shown that chronically ill and conditionally healthy adolescents see themselves more active, stronger and more respectable in the futures.

Keywords: self-esteem; emotionally-valuable attitude to themselves; adolescence; allergic diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема развития психики в условиях хронического соматического заболевания является актуальной для современной психологической науки и практики. Развитие самосознания в процессе онтогенеза представляет собой важнейший аспект становления психики. Переживание актуального состояния собственного тела, его функционального состояния вносит большой вклад в формирование самосознания личности, в том числе и самоотношения как компонента самосознания [5]. Следовательно, хроническое соматическое заболевание, влияя на переживание актуального состояния собственного тела, способно оказывать существенное влияние на формирование самоотношения личности. Также представляется важным учет того, что лица с хроническими соматическими заболеваниями сталкиваются в течение жизни с особыми социальными условиями, обусловленными объективными физическими ограничениями, ограниченной мобильностью, зависимостью от помощи извне, трудностями реализации и т. д. Таким образом, в условиях хронического заболевания индивид сталкивается с особой социальной ситуацией развития, что также способно влиять на формирование и развитие компонентов самосознания. В процессе разработки находится вопрос о возможном влиянии первичного заболевания на становление самоотношения, а также о механизмах такого влияния. Таким образом, раскрытие механизмов влияния хронического заболевания на процесс формирования самосознания представляет собой одну из главных исследовательских задач в современной психологической науке.

В настоящий момент изучение особенностей различных компонентов самосознания у подростков с хроническими соматическими заболеваниями носит разрозненный, единичный характер: наибольшее количество работ посвящено изучению особенностей отношения подростков к себе в ситуации аномального психического развития, а также при различных формах отклоняющегося поведения. К тому же преимущественная часть исследований осуществляется с использованием методик, построенных на самоотчете и, по сути, регистрирует осознаваемую, вербализуемую оценку, которая зачастую не отражает реальной картины. Таким образом, обнаруживает себя необходимость более детального и системного изучения особенностей компонентов самосознания у подростков с хроническими соматическими заболеваниями.

В настоящей работе представлены результаты экспериментально-психологического исследования эмоционально-ценностного компонента самосознания (т. е. самоотношения) у подростков с хрониче-

скими аллергическими заболеваниями дыхательных путей и кожных покровов. Эпидемиологические исследования последних лет показали, что распространенность аллергических заболеваний в России составляет от 10 до 40 % в зависимости от региона [1–3], в детской популяции частота встречаемости составляет 10–12% [7]. В детском и подростковом возрасте наибольшую распространенность имеют бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР) и атопический дерматит (АД), которые, по данным ВОЗ, занимают первое место среди самых часто встречающихся хронических заболеваний в детском возрасте [9]. В связи с тем что бронхиальная астма является заболеванием с высокой частотой коморбидных состояний [8], в экспериментальную группу вошли подростки, страдающие бронхиальной астмой, ассоциированной с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом разной степени тяжести. Такое аллергическое заболевание, как бронхиальная астма, имеет хроническое, прогрессирующее течение, которое в ряде случаев может привести к инвалидизации ребенка, вносит некоторые ограничения в образ жизни, а также диктует необходимость систематических госпитализаций (в среднем 1–2 раза в год), оно вызывает ряд психологических трудностей, представляющих риск развития искаженного отношения к собственной личности. Указанные факты определяют актуальность исследования особенностей эмоционально-ценностного компонента самосознания (самоотношения) у подростков с хроническими аллергическими заболеваниями.

Цель исследования — изучение особенностей эмоционально-ценностных представлений о собственной личности у подростков с хроническими соматическими заболеваниями.

Исследование проведено с помощью методики «Личностный дифференциал», основанной на методе субъективной семантики. Одним из преимуществ данного метода является низкая очевидная валидность, что снижает вероятность получения социально желательных ответов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 138 подростков в возрасте от 12 до 15 лет. В экспериментальную группу (ЭГ) вошли 51 человек, из которых 23 человека мальчики и 28 — девочки; средний возраст испытуемых $13,4 \pm 1,2$ года.

Контрольную группу (КГ) составили 87 подростков, из которых 46 человек — мальчики и 41 — девочки; средний возраст испытуемых — $13,9 \pm 1,2$ года. Критерием отбора в контрольную группу («условно здоровые») явилось отсутствие выявленных хронических соматических заболеваний, а также заболе-

ваний в остром периоде. Распределение испытуемых по возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение испытуемых по возрасту, n (%)

Подростки	Возраст			
	12–13 лет		14–15 лет	
	Группа			
	ЭГ	КГ	ЭГ	КГ
Девочки	15 (29,4)	11 (12,6)	13 (25,5)	30 (34,5)
Мальчики	15 (21,8)	19 (21,8)	8 (15,7)	27 (31,1)

В табл. 2 представлены данные о возрасте возникновения у детей первых симптомов аллергического заболевания. Разделение на группы производилось на основе возрастной периодизации, принятой на 7-й Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР в 1965 г. [4]: грудной период (1–12 мес), раннее детство (1–2 года), первое детство (3–7 лет), второе детство (8–11 лет), подростковый период (12–15 лет).

Таблица 2

Распределение подростков экспериментальной группы по возрасту начала заболевания (%)

Подростки	Возрастной период				
	грудной	раннее детство	первое детство	второе детство	подростковый
Девочки	21,4	25,0	28,6	25,0	0,0
Мальчики	21,7	21,7	34,9	21,7	0,0

Также была учтена длительность заболевания, испытуемые были условно разделены на 3 группы: длительность заболевания до 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет (табл. 3).

Таблица 3

Распределение подростков экспериментальной группы по длительности заболевания (%)

Подростки	Длительности заболевания, лет		
	до 5	5–10	более 10
Девочки	21,6	39,2	39,2
Мальчики	21,4	32,1	46,5

В качестве диагностического инструментария была использована методика «Личностный дифференциал» (вариант, адаптированный в НИИ им. В.М. Бехтерева). Метод семантического дифференциала представляет собой психодиагностический инструмент для изучения семантического слоя субъективного опыта индивида, т. е. его картины мира. Следы деятельности фиксируются в семантическом слое в форме отношения к объектам [10]. В данном исследовании вариант метода семантического дифференциала — личностный дифференциал — используется с целью изучения отношения

личности к самой себе. В предложенном варианте методики испытуемым требовалось оценить ряд собирательных образов по 21-й паре отобранных личностных черт [11]. Необходимо было оценить себя в настоящий момент, себя в будущем, а также следующие образы: «здоровый человек», «больной человек», «мужчина», «женщина», «взрослый», «ребенок». Оценки распределялись по факторам «оценка», «сила», «активность», значения которых могут варьировать в интервале от –21 до 21: значениям от 17 до 21 присваивалась высокая оценка, от 8 до 16 — средняя оценка, 7 и менее — низкая.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе обработки экспериментальных данных было проведено сравнение средних значений между контрольной и экспериментальной группами (предварительный анализ данных на нормальность распределения определял случаи использования Т-критерия Стьюдента или U-критерия Манна — Уитни). Ниже приведена таблица средних значений по трем факторам для каждого из оцениваемых образов (см. табл. 4).

Таблица 4

Показатели значений факторов по методике «Личностный дифференциал»

Объект оценки	Фактор	$M \pm m$	
		ЭГ	КГ
Я сейчас	Оценка	$12,6 \pm 5,5$	$10,7 \pm 5,8$
	Сила	$7,0 \pm 5,2$	$6,5 \pm 5,6$
	Активность	$6,9 \pm 6,7$	$6,0 \pm 6,0$
Я в будущем	Оценка	$15,5 \pm 5,8$	$14,2 \pm 6,2$
	Сила	$11,4 \pm 5,1$	$10,8 \pm 4,8$
	Активность	$9,2 \pm 6,5$	$8,2 \pm 5,3$
Здоровый человек	Оценка	$14,8 \pm 6,5$	$14,5 \pm 5,6$
	Сила	$11,0 \pm 4,9$	$9,5 \pm 5,3$
	Активность	$10,0 \pm 4,9$	$8,9 \pm 4,8$
Больной человек	Оценка**	$4,4 \pm 11,3$	$-3,9 \pm 10,8$
	Сила	$-4,7 \pm 8,1$	$-6,9 \pm 7,2$
	Активность	$-3,6 \pm 7,9$	$-6,5 \pm 6,4$
Мужчина	Оценка	$14,1 \pm 5,1$	$12,6 \pm 7,2$
	Сила*	$12,9 \pm 4,2$	$10,6 \pm 6,1$
	Активность	$8,8 \pm 6,1$	$8,1 \pm 4,9$
Женщина	Оценка	$14,9 \pm 4,8$	$11,8 \pm 8,2$
	Сила	$5,6 \pm 6,5$	$4,4 \pm 6,1$
	Активность*	$9,7 \pm 6,3$	$8,3 \pm 4,8$
Взрослый	Оценка	$12,7 \pm 7,1$	$12,2 \pm 7,0$
	Сила	$11,0 \pm 5,3$	$9,5 \pm 5,0$
	Активность	$7,9 \pm 5,9$	$6,5 \pm 5,4$
Ребенок	Оценка	$9,7 \pm 5,6$	$7,4 \pm 7,4$
	Сила*	$0,18 \pm 7,4$	$-2,4 \pm 6,9$
	Активность	$10,5 \pm 6,4$	$8,1 \pm 6,2$

** — значимость различий при $p \leq 0,01$.

* — значимость различий при $p \leq 0,05$.

Как видно из приведенной таблицы, для подростков из контрольной и из экспериментальной групп характерны средние оценки по фактору «Оценка», данный факт свидетельствует о том, что испытуемые склонны принимать себя как личность, признавая наличие у себя как положительных, так и отрицательных качеств, социальных характеристик. Значения по шкале «Сила» являются отражением оценки степени развития волевых сторон личности, низкие же показатели по данному фактору (характерные для обеих групп) указывают на то, что подростки склонны считать недостаточно развитой у себя способность к самоконтролю, к удерживанию единой принятой линии поведения, а также считать свое поведение зачастую зависящим преимущественно от внешних обстоятельств. Низкие значения по фактору «Активность», также характерные как для болеющих, так и для условно здоровых подростков, указывают на типичную оценку подростками себя как пассивной личности.

Имеет место иное распределение показателей при оценке образа «Я в будущем». Сопоставление оценок по трем факторам себя в настоящий момент и себя в будущем показало, что подростки из контрольной и из экспериментальной групп склонны считать, что в будущем будут более сильными, активными, а также заслуживающими уважения: сопоставление проводилось при использовании Т-критерия Вилкоксона (табл. 5).

Таблица 5

Оценка сдвига показателей по факторам в методике «Личностный дифференциал»

Группа	Фактор	«Я сейчас»	«Я в будущем»
Экспериментальная	Отношение**	12,6 ± 5,5	15,5 ± 5,8
	Сила**	7,0 ± 5,2	11,4 ± 5,1
	Активность**	6,9 ± 6,7	9,2 ± 6,5
Контрольная	Отношение**	10,7 ± 5,8	14,2 ± 6,2
	Сила**	6,5 ± 5,6	10,8 ± 4,8
	Активность**	6,0 ± 6,0	8,2 ± 5,3

** — значимость различий при $p \leq 0,01$.

На следующем этапе статистического анализа была рассчитана длина расстояний между точками «Я сейчас», «Я в будущем», «Здоровый человек», «Больной человек», «Мужчина», «Женщина», «Взрослый», «Ребенок» в трехмерном пространстве при использовании формулы вычисления расстояния между двумя точками [6]. Полученные показатели сравнивались между собой в следующих сочетаниях: «Я сейчас — Больной человек» и «Я в будущем — Больной человек»; «Я сейчас — Мужчина» и «Я в будущем — Мужчина»; «Я сейчас — Женщина» и «Я в будущем — Женщина»; «Я сейчас — Взрослый» и «Я в будущем — Взрослый»,

а также «Я сейчас — Ребенок» и «Я в будущем — ребенок» (отдельно внутри контрольной и экспериментальной групп). Такое сравнение проводилось с целью изучения представлений об изменениях собственной личности в процессе взросления.

Далее было проведено сравнение расстояний в следующих сочетаниях: «Я сейчас — Здоровый человек» и «Я сейчас — Больной человек»; «Я сейчас — Мужчина» и «Я сейчас — Женщина»; «Я сейчас — Взрослый» и «Я сейчас — Ребенок» (по аналогии для «Я в будущем») отдельно для контрольной и экспериментальной групп.

Анализ показал, что подростки с хроническими аллергическими заболеваниями в большей степени склонны себя идентифицировать с больным человеком, нежели условно здоровые подростки: расстояние между «Я сейчас» и «Больной человек» у подростков с бронхиальной астмой меньше, чем в контрольной группе (при $p \leq 0,05$). Та же картина наблюдается и при сравнении и расстояний между точками «Я в будущем» и «Больной человек» (при $p \leq 0,05$). Однако как мальчики, так и девочки с аллергическими заболеваниями склонны полагать, что в будущем они будут в меньшей степени больны, чем сейчас: расстояние «Я сейчас — Больной человек» меньше, чем «Я в будущем — Больной человек» (при $p \leq 0,01$ для мальчиков и $p \leq 0,05$ для девочек).

При исследовании особенностей половой идентификации было показано, что подростки из экспериментальной группы не предполагают у себя увеличения типично мужских или типично женских черт (сравнение проводилось с учетом полового диморфизма). Тогда как условно здоровые подростки (как мальчики, так и девочки) склонны ожидать у себя в будущем большего проявления мужских черт (при $p \leq 0,01$). Предположительно такое увеличение и закрепление черт маскулинности у условно здоровых подростков происходит ввиду культурно закрепленного ролевого предписания на успешность, высокие достижения, характерные для современного общества. По данным Е.Г. Филяковой [12], у детей с хроническими соматическими заболеваниями происходит занижение идеалов личности и искусственное занижение потенциальных возможностей, ввиду чего отсутствует выраженная ориентация на успех, характерная для здоровых сверстников.

Подростки из контрольной группы полагают, что по мере взросления в их поведении уменьшится количество поступков, проявлений, характерных для детей (при $p \leq 0,01$), что также характерно и для девочек с аллергическими заболеваниями (при $p \leq 0,01$), тогда как мальчики таких изменений в себе не предполагают. Вероятно, ограничения в воз-

можностях, обусловленные наличием хронического заболевания, зависимость от помощи извне в большей степени, нежели при нормальном развитии, закрепляют определенные паттерны поведения, характерные для ребенка (ведь в сути своей ребенок не является самостоятельным существом, способным справляться со всеми трудностями, встречающимися на его пути, в полной мере нести ответственность за свои поступки). Однако существующие гендерные ролевые предписания для девочек не порицают пассивность и некоторую зависимость, а скорее обозначают такие качества как приемлемые, нормальные [13], ввиду чего именно у мальчиков мы наблюдаем отклонение от нормального пути развития, проявляющееся подобным образом.

ВЫВОДЫ

1. Как подростки с хроническими аллергическими заболеваниями, так и их условно здоровые сверстники имеют средние показатели по фактору «Оценка», что свидетельствует о положительном принятии себя с учетом имеющихся положительных и отрицательных качеств, отмечая при этом у себя недостаток самоконтроля в поведении, его зависимость от внешних факторов, а также пассивную личностную позицию (низкие оценки по факторам «Сила» и «Активность»). Для обеих групп испытуемых характерно видеть себя в будущем более активными, сильными и заслуживающими уважения.

2. Подростки с хроническими соматическими заболеваниями в большей степени склонны идентифицировать себя с больным человеком как в настоящем, так и в будущем в сравнении с условно здоровыми подростками, при этом полагая, что в будущем будут больны в меньшей степени, чем сейчас.

3. Подростки с хроническими аллергическими заболеваниями не предполагают у себя увеличения типично мужских черт в будущем, что характерно для их условно здоровых сверстников (как для девочек, так и для мальчиков).

4. Мальчики с хроническими аллергическими заболеваниями не предполагают по мере взросления уменьшения в своем поведении поступков, проявлений, характерных для детей, что свойственно для здоровых подростков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова И.А., Ленкова Г.В., Хлызина Е.Т. Эпидемиология аллергических заболеваний в Днепропетровском регионе. *Новости медицины и фармации // Аллергология и иммунология*. – 2010. – С. 322. Доступен по: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12443> (дата обращения 06.03.2016). [Agafonova IA, Lenkova GV, Khlyzina ET. Epidemiology of allergic diseases in the Dnepropetrovsk region. *Novosti meditsiny i farmatsii. Allergologiya i immunologiya*. 2010; 322. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12443> (accessed 06.03.2016). (In Russ).]
2. Аллергические болезни: этиология, патогенез, основные принципы лечения: методические рекомендации для студентов лечебных, педиатрических и стоматологических факультетов. – Тверь: Тверская ГМА, 2012. [Allergical diseases. Etiology, pathogenesis, the basic principles of treatment. Tver': Tverskaya GMA; 2012. (In Russ).]
3. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Allergology and Immunology: national guidance / pod red. R.M. Khaitova, N.I. Il'inoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).]
4. Антонова О.А. Возрастная анатомия и физиология. – М.: Высшее образование, 2006. [Antonova OA. Age-specific anatomy and physiology. Moscow: Vysshee obrazovanie; 2006. (In Russ).]
5. Белопольская Н.Л., Иванова С.Р., Свистунова Е.В., Шафирова Е.М. Самосознание проблемных подростков. – М.: Институт психологии РАН, 2007. [Belopol'skaya NL, Ivanova SR, Svistunova EV, Shafirova EM. Consciousness of troubled teen. Moscow: Institut psikhologii RAN; 2007. (In Russ).]
6. Выгодский М.Я. Справочник по высшей математике. – М.: Наука, 1977. [Vygodskiy MY. Handbook of higher mathematics. Moscow: Nauka; 1977. (In Russ).]
7. Глушко Е.В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края: дис... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2009. [Glushko EV. Epidemiology of allergic diseases in children of Stavropol Territory. [dissertation]. Stavropol'; 2009. (In Russ).]
8. Ненасшева М.Н. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит // *Лечебное дело*. – 2014. – № 1. – С. 18-26. [Nenasheva MN. A bronchial asthma and attendant diseases: allergic rhinitis in the focus. *Lechebnoe delo*. 2014;1:18-26. (In Russ).]
9. Попова И.В., Макарова В.И., Ляпунова Е.В., и др. Распространенность аллергических заболеваний у детей в Северном и Центральном регионах европейской части России // *Экология человека*. – 2013. – № 7. – С. 40-43. [Popova IV, Makarova VI, Lyapunova EV, et al. The prevalence of allergic diseases in children in the Northern and Central regions of the European part of Russia. *Ekologiya cheloveka*. 2013;7:40-43. (In Russ).]
10. Серкин В.П. Методы психологии субъективной семантики и психосемантики. – М.: Пчела, 2008. [Serkin VP. The methods of subjective semantics

- psychology and psychosemantics. Moscow: Pchela; 2008. (In Russ).]
11. Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. – М.: Изд-во Института психотерапии, 2002. [Fetiskin NP, Kozlov VV, Manuylov GM. The socio-psychological diagnosis of personality development and the small groups. Moscow: Izdatel'stvo Instituta Psikhoterapii; 2002. (In Russ).]
12. Филякова Е.Г. Психологические особенности больных хроническими соматическими заболеваниями // Казанский педагогический журнал. – 2009. – № 9–10. – С. 104–112. [Filyakova EG. The psychological features of patients with chronic somatic diseases. *Kazanskiy pedagogicheskiy zhurnal*. 2009;9-10:104-112. (In Russ).]
13. Giddens A. Sociology. Cambridge: Polity Press; 2009.

◆ Информация об авторах

Екатерина Александровна Леушина – аспирант кафедры клинической психологии и психологической помощи РГПУ им. А.И. Герцена. E-mail: leushina.katya@gmail.com.

Ekaterina A. Leushina – PhD student, The Herzen State Pedagogical University of Russia.
E-mail: leushina.katya@gmail.com.

АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИЗЫВНИКОВ СРОЧНОЙ СЛУЖБЫ С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

© Н.В. Козина¹, Н.Г. Соколова²

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

²442-й окружной военный клинический госпиталь имени З.П. Соловьева Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Контактная информация: E-mail: navico@mail.ru – Наталья Викторовна Козина

Статья принята к печати 02.02.2016

Резюме. Распространенной проблемой при призыве молодежи на военную службу является дефицит массы тела призывников, который связан со специфическими эмоциональными, личностными, адаптационными характеристиками и особенностями работоспособности. **Цель исследования:** Выявить и изучить особенности адаптационного потенциала и специфики работоспособности военнослужащих с дефицитом массы тела. Экспериментально-психологическое исследование призывников срочной службы со средним индексом массы тела $18,3 + 1,3$ производилось на основе анализа историй болезни, биографической анкеты, комплекса личностных и психофизиологических методик. **Результаты и выводы:** Для призывников с дефицитом массы тела характерны: отсутствие полноценной семьи в процессе воспитания при достаточно высоком материальном благосостоянии; низкий адаптационный потенциал и поведенческая регуляция, что характеризует недостаточную нервно-психическую устойчивость; высокий уровень личностной тревожности при относительно низкой ситуативной тревожности; ипохондрическая, гипоманическая и истерическая акцентуации характера, что характеризует высокую тревожность и мнительность в сочетании со стремлением компенсировать астенические явления за счет проявления активности, интенсивных умственных и физических усилий; тревожный и эгоцентрический типы отношения к болезни, отражающие специфику переживаний, связанных со своим состоянием; высокий уровень дисциплинированности при избегании конфликтных ситуаций характеризует в целом пассивный характер поведения; оптимальная работоспособность в течение короткого периода времени, затем падение качественных характеристик деятельности, о чем свидетельствуют низкие показатели выносливости и надежности работоспособности.

Ключевые слова: адаптационный потенциал; военнослужащие; призывники срочной службы; дефицит массы тела; работоспособность.

THE ADAPTIVE CAPACITY OF CONSCRIPTS OF URGENT SERVICE WITH THE DEFICIT OF BODY WEIGHT

© N.V. Kosina¹, N.G. Sokolova²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia;

²442 Military District Hospital named after Z.P. Solovieva, Saint Petersburg

Contact Information: E-mail: navico@mail.ru – Nataliia V. Kosina

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 173–177

Accepted: 02.02.2016

Abstract. A common problem during the conscription of young people into military service is the deficit of body weight of conscripts, which is associated with specific emotional, personal, adaptive characteristics and features of efficiency. **The purpose** of research to identify and study the features of adaptive capacity and specificity of efficiency of military men with the deficit of body weight. Experimental psychological diagnosis of conscripts of urgent service with an average body mass index of $18.3 + 1.3$ was carried out on the basis of the analysis of case histories, biographical forms, complex personal and psychophysiological methods. **Results and conclusions:** The conscripts with the deficit of body weight are characterized by: The lack of full-fledged family in the process of education, at a sufficiently high material well-being; Low adaptive capacity and behavioral regulation that characterizes a lack of mental stability; High level of personal anxiety, at a relatively low situational anxiety; Hypochondriacal, hypomanic and hysterical accentuation of

character that characterizes high anxiety and suspiciousness in combination with the desire to compensate asthenic occurrences due to the demonstration of activity, intense mental and physical effort; Anxious and egocentric types of attitude to the disease, reflecting the specific experiences associated with his condition; High level of discipline, with avoidance of conflict situations characterizes in General the passive nature of the behavior; Optimal efficiency in a short period of time, then drop of the qualitative characteristics of the activity, as evidenced by the low rate of endurance and reliability of the efficiency.

Keywords: adaptive capacity; military men; conscripts of urgent service; deficit of body weight; efficiency.

В результате последних реформ Вооруженные Силы России претерпели целый ряд существенных изменений. Среди таковых можно отметить, с одной стороны, улучшение бытовых условий жизнедеятельности, с другой — повышение требований к физическим и морально-психологическим особенностям военнослужащих. Трудности адаптации к новому образу жизни могут проявляться на соматическом, психологическом и социальном уровнях личности военнослужащих.

Одной из значимых проблем при призыве молодежи на военную службу является дефицит массы тела. Данное состояние тесно связано с важнейшими показателями, характеризующими функциональное состояние организма, в том числе это эмоционально-волевая сфера, личностно-характерологические особенности, уровень нервно-психической устойчивости, адаптационные возможности и особенности работоспособности. По данным на 2003 г., у 4–18% новобранцев, призванных на военную службу в Российскую армию, выявляется дефицит массы тела, что наряду с другими обстоятельствами способствует низкому резерву адаптации обучения [4].

Исследование мальчиков-подростков 13–17 лет с дефицитом массы тела Л.М. Киясовой и Т.Б. Мороз [3] выявило выраженность шкал истерии, психопатии, паранойи, психастении, шизоидности (все на уровне $p < 0,001$) по сравнению с условно здоровыми подростками. Также подростки этой группы в большей степени интравертированы ($p < 0,001$), для них характерны склонность к депрессии, эмоциональной напряженности и лабильности, высокий уровень тревоги и аутизации. Таким образом, юноши предпризывного возраста с дефицитом массы тела имеют целый ряд личностных особенностей, препятствующих успешной адаптации.

Е.В. Егорычева, С.В. Донченко в своем психофизиологическом исследовании юношей 17–19 лет [2] отмечают, что дефицит мышечного и жирового компонентов массы тела негативно влияет на большинство показателей функциональной подготовленности. Их соматическое здоровье находится на уровне ниже среднего, а уровень функциональной подготовленности, как правило, гораздо ниже. То есть

по показателям здоровья они могут выполнять большие физические нагрузки, а по состоянию функциональных систем — нет. Однако именно функциональные системы и обеспечивают выполнение физической нагрузки. Многие показатели физического развития, физической и функциональной подготовленности у юношей с дефицитом массы тела имеют большие диапазоны отклонений от средней групповой величины. Наиболее низкий уровень имеет мышечный компонент, определяющий силовую, динамическую и статическую выносливость.

Анализ психологических особенностей военнослужащих с данной проблемой подтверждает предшествующие исследования. Так, В.А. Добренко утверждает, что дефицит массы тела у военнослужащих сопровождается клиническими проявлениями астеновегетативного синдрома, негативными характеристиками психологического статуса и компонентного состава тела, снижением качества жизни и физической работоспособности [1].

Очевидно, что оптимальный уровень работоспособности, являющийся совокупностью качественных и количественных характеристик деятельности военнослужащего, необходим в армейской службе. Однако требования к выраженности отдельных характеристик работоспособности специфичны для разных видов военной направленности. Именно поэтому своевременное определение различных параметров работоспособности имеет большое значение для правильного распределения новобранцев по военно-учетным специальностям, что способствует более успешной адаптации к военной службе.

Цель исследования: выявить и изучить особенности адаптационного потенциала и специфики работоспособности у лиц с дефицитом массы тела.

Гипотеза: военнослужащие с дефицитом массы тела имеют низкий уровень адаптационного потенциала и недостаточные характеристики различных параметров работоспособности.

Задачи исследования:

1. Изучить социально-демографические особенности военнослужащих с дефицитом массы тела.
2. Проанализировать нервно-психическую устойчивость военнослужащих.

3. Выявить специфику тревожности респондентов.
4. Исследовать личностные особенности испытуемых.
5. Выявить типы отношения к болезни исследуемого контингента.
6. Изучить особенности дисциплинированности и поведения солдат в конфликтных ситуациях.
7. Проанализировать особенности работоспособности служащих срочной службы с дефицитом массы тела.

Предмет исследования — адаптационный потенциал, а именно: нервно-психическая устойчивость, особенности эмоционально-личностной сферы и работоспособности.

Объект исследования: лица из молодого пополнения в возрасте $18,6 \pm 0,3$ года. На момент работы у большинства военнослужащих срок пребывания в армейской среде — от 30 до 60 суток. Средний индекс массы тела исследуемой группы испытуемых составил $18,3 \pm 1,3$.

Экспериментально-психологический аппарат: для проведения исследования использовались Авторская биографическая анкета, Шкала оценки реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина (STF1), Стандартизированный многофакторный метод исследования личности (СМИЛ) Л. Собчик, методика для психологической диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ), многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛЮ-А) С.В. Чермянина, А.Г. Маклакова, восьмицветовой тест М. Люшера, методика «Дисциплинированность» 178-й лаборатории МО РФ, тест определения типа поведения в конфликтной ситуации К. Томаса. Для выявления особенностей работоспособности применялся тест Э. Ландольта (включающий количественный, качественный и интегральный показатели уровня работоспособности), а также комплекс психофизиологических методик: Проба Штанге, проба Генча, показатели частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического давления.

База исследования: исследование проведено на базе военного санатория Западного военного округа.

АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Социально-демографические особенности: 72% исследуемых воспитывались в семье без отца и 4% — без матери. Подавляющее большинство военнослужащих воспитывалось в семьях, имеющих 2 детей — 44% и 3 — 40%. Материальное состояние 20% семей крайне низкое — на каждого члена семьи приходится от 3000 до 6900 рублей, при этом 18% семей имеют высокий уровень дохода — 90 000–130 000. Таким образом, в процессе воспита-

ния у большинства юношей отсутствовала модель мужского поведения, однако они имели большой коммуникативный опыт при взаимодействии с сиблингами. При этом большинство юношей с дефицитом массы тела имеют достаточно высокий семейный доход, что противоречит распространенной точке зрения о том, что дефицит массы тела является следствием недостаточности материальных средств семьи.

Анализ нервно-психической устойчивости. Низкий уровень поведенческой регуляции (4-я группа) характерен для 60,9% участников исследования, высокий уровень нервно-психической устойчивости (1-я группа) не был отмечен у данной группы испытуемых. 65,2% относятся к группе, имеющей низкий адаптационный личностный потенциал, и только у 7,7% — высокий и нормальный уровни адаптации. Полученные результаты отражают высокую вероятность ухудшения физического и психического здоровья в процессе службы как следствие недостаточной сформированности адаптационных характеристик, проявляющихся преимущественно в неадекватной самооценке, низком уровне нервно-психической устойчивости, необходимости социальной поддержки со стороны окружающих.

Специфика тревожности респондентов: высокий уровень личностной тревожности присущ 69,9%, а ситуативной — 26,1% исследуемых. Наличие личностной тревожности средней степени выраженности характерно для 30,9% лиц данной группы, а ситуативная тревожность средней степени отмечается у 13% военнослужащих. У одного человека выявлено состояние легкой депрессии. При этом уровень личностной тревожности значительно превышает реактивный у 87% данных респондентов. На бессознательном уровне (по методике М. Люшера) высокая реактивная тревожность отмечалась у 8,7%, низкий уровень имеют 65,2% участников. Таким образом, тревожность преимущественно проявляется на личностном уровне, мало зависит от специфики ситуаций и проблем и может характеризовать наличие таких личностных черт, как склонность к необоснованному беспокойству, страхам различной направленности, постоянной озабоченности, ипохондричности, пониженному фону настроения и его колебаниям, недовольству собой и неуверенностью в собственных силах, стремлению к социальному одобрению.

Среди личностных особенностей наибольшую выраженность имеют шкалы «ипохондрии» — у 75%, «гипомании» — у 62,5% и «истерии» — у 50% участников исследования. Озабоченность своим здоровьем и фиксация внимания на различных болезненных симптомах подтверждается дан-

ными, полученными при исследовании тревожности. Наличие гипоманиакальных и истерических тенденций можно рассматривать как защитный механизм личности, позволяющий при наличии высокого уровня тревоги, напряженности и реактивности, особенно в межличностном плане, поддерживать физическую и умственную продуктивность, проявлять кратковременную активность и энергетическую включенность в различных ситуациях.

Отношение к болезни характеризуется преимущественно тревожным — 20,8% и эгоцентрическим типом — 16,6%, для таких лиц характерен угнетенный фон настроения, склонность к раздражительности. Данное распределение не только отражает концентрацию на собственных переживаниях и недомоганиях, но и соответствует картине, типичной для гастроэнтерологических проблем, характерных для данного контингента. Смешанный тип имеет 12,5% исследуемых лиц, кроме того, 8,3% соответствуют гармоничному типу отношения к болезни, ипохондрическому — 4,2%.

Особенности дисциплинированности и поведения в конфликтных ситуациях. Низкий уровень дисциплинированности отмечен у 10,5% участников исследования, для остальных 89,5% характерен средний уровень с тенденцией к высокому. Наиболее типичной стратегией поведения в конфликтной ситуации является «избегание», она характерна для 42,1% юношей. Такие результаты отражают стремление соответствовать предъявляемым требованиям, однако при наличии высокого уровня личностной тревожности и низких адаптационных характеристиках данные испытуемые стремятся избегать активных действий.

Качественный и количественный анализ работоспособности

При оценке качественных показателей способности к безошибочному выполнению деятельности (коэффициент Ат) высокий уровень отмечен у 12,1%, уровень выше среднего — у 29,3%, средний — у 29,3%, низкий — у 29,3% опрошенных. При оценке точности (Та): 68,3% человек не могли точно выполнить работу и совершали большое количество ошибок, допустимый уровень изменений отмечен у 19,5%, а у 12,2% отмечалось значительное нарастание утомления в процессе выполнения работы. Военнослужащих, способных к длительному безошибочному выполнению без признаков утомления, не выявлено. Таким образом, данная группа военнослужащих допускает достаточно большое количество ошибок и неточностей при выполнении заданной работы за короткий промежуток времени, при увеличении срока выполнения деятельности резко возрастают признаки утомления.

Анализ количественных показателей позволил выявить следующее: при оценке показателя продуктивности работ (Pr) высокий уровень отмечен у 21,9%, выше среднего — у 39%, средний уровень — у 34,2%, низкий уровень — у 4,9%. Высокий уровень скорости переработки информации (S): отмечен у 17 (41,5%) человек, уровень выше среднего — у 13 (31,7%), средний — у 10 (24,4%), низкий — у 1 (2,4%) человека. Высокий уровень коэффициента выносливости (Kp) отмечен у 23 (56,2%) человек, средний — у 9 (21,9%), низкий — у 9 (21,9%) человек.

Поскольку данные показатели отражают текущее функциональное состояние организма, его резервные возможности и уровень активации профессионально значимых психических функций, это может свидетельствовать о том, что члены данной группы обладают высокой скоростью вычислительных процессов, способны справляться со значительным потоком информации, что составляет основу для хорошей продуктивности в деятельности. Однако со 2-й минуты работы продуктивность начинает быстро падать, что говорит о раннем развитии утомления и низкой выносливости. Таким образом, несмотря на подвижность нервной системы, обследуемые не в состоянии долго сохранять скорость и продуктивность работы на необходимом уровне.

Стабильной чертой работоспособности в данной группе является средний уровень точности работы, такие результаты в сочетании с высокой амплитудой колебаний продуктивной деятельности свидетельствуют о низкой надежности работоспособности обследованных.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволяет говорить о следующем.

1. Исследование социально-демографических характеристик свидетельствует об отсутствии полноценной семьи в процессе воспитания военнослужащих при достаточно высоком материальном благосостоянии призывников с дефицитом массы тела.
2. Юноши с дефицитом массы тела характеризуются низким адаптационным потенциалом в целом, при низком уровне поведенческой регуляции, что характеризует недостаточную нервно-психическую устойчивость данных военнослужащих.
3. Для этих солдат характерен высокий уровень личностной тревожности, ситуативная тревожность выражена в меньшей степени как на уровне осознания, так и на бессознательном уровне.

4. Данному контингенту свойственны определенные акцентуации характера, такие как ипохондрическая, гипоманическая и истерическая, что характеризует высокую тревожность и мнительность в сочетании со стремлением компенсировать астенические явления за счет проявления активности, интенсивных умственных и физических усилий.
5. Наиболее характерные типы реагирования данной группы на состояние болезни — тревожный и эгоцентрический, что отражает специфику переживаний, связанных со своим состоянием.
6. Изучение особенностей дисциплинированности и поведения солдат в конфликтных ситуациях показало, что эти лица имеют высокий уровень дисциплинированности, а в конфликтных ситуациях проявляется отсутствие стремления как к совместному решению проблемы, так и к достижению собственных целей, что характеризует в целом пассивный характер поведения.
7. Для военнослужащих характерен достаточно короткий период времени с оптимальным уровнем количественных и качественных характеристик работоспособности, после которого наблюдается падение качественных характеристик деятельности, о чем свидетельствуют низкие показатели выносливости и надежности работоспособности.

Результаты исследования и взаимодействия с данным контингентом позволяют предположить, что длительные и интенсивные физические нагрузки воспринимаются военнослужащими с дефицитом массы тела как близкие к экстремальным, непреносимым, поэтому нейрогуморальные механизмы регуляции адаптационного процесса, как и другие его компоненты, ослабевают, в связи с чем снижаются адаптационные процессы организма, что в конечном счете может привести к дезадаптации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для данной группы военнослужащих необходимы индивидуальный комплекс психопрофилактических мероприятий и рациональное распределение по военно-учетным специальностям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добренко В.А. Диагностика и коррекция недостаточности питания у лиц организованных коллективов с алиментарно-конституционально-обусловленным дефицитом массы тела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. [Dobrenko VA. Diagnostics and correction of the deficit of nourishment among the persons with alimentary-constitutional-conditioned underweight body in organized groups. [dissertation]. Saint Petersburg; 2004. (In Russ).]
2. Егорычева Е.В., Донченко С.В. Дефицит массы тела и его взаимосвязь с показателями здоровья, физического развития и физической подготовленности у юношей-студентов // Международный студенческий научный вестник. — 2015. — № 5. — С. 496–7. [Egorycheva EV, Donchenko SV. Underweight body and correlation with indexes of health, physical development and physical training among youth students. *Mezhdunarodniy studencheskiy nauchniy vestnik*. 2015;(5):496-497. (In Russ).]
3. Киясова Л.М., Мороз Т.Б. Психологические особенности подростков с хроническим гастродуоденитом и различной массой тела // Практическая медицина. — 2006. — № 4. — С. 4–5. [Kijasova LM, Moroz TB. Psychological particularities of adolescents with chronicle gastroduodenit with different body weight indexes. *Prakticheskaja medicina*. — 2006. — № 4. — С. 4-5. (In Russ).]
4. Нилова Е.А., Соколова Н.Г. Иерархия ценностных ориентаций военнослужащих из числа молодого пополнения с дефицитом массы тела: Сборник научных работ 442-го окружного военно-клинического госпиталя. — СПб., 2003. — С. 85–9. [Nilova EA, Sokolova NG. The hierarchy of serviceman's value orientation among fresh reinforcements with underweight body. *Sb. nauchnyh rabot 442-go okružnogo voenno-klinicheskogo gospiatalja*. Saint Petersburg; 2003:85-89. (In Russ).]

◆ Информация об авторах

Наталья Викторовна Козина — канд. психол. наук, доцент, кафедра клинической психологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: navico@mail.ru.

Наталья Геннадьевна Соколова — психолог. Кабинет медико-психологической коррекции психиатрического центра. 442-й окружной военный клинический госпиталь им. З.П. Соловьева МО РФ. E-mail: cng@inbox.ru.

Nataliia V. Kosina — PhD, Associate Professor. Department of Clinical Psychology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: navico@mail.ru.

Natalya G. Sokolova — Teacher. Cabinet of Medical-Psychological Help of Psychiatric Center. 442 Military District Hospital named after Z.P. Solovieva. E-mail: cng@inbox.ru.



К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА Л.И. ЛЕВИНОЙ

© В.С. Василенко, Е.Б. Карповская

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

Контактная информация: E-mail: navico@mail.ru – Наталия Викторовна Козина

Статья принята к печати 10.02.2016

Резюме. В статье дается краткое описание научных достижений профессора Л.И. Левиной, подготовленное сотрудниками кафедры к ее юбилею.

Ключевые слова: юбилей; история; научные достижения.

ON THE 80TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR L.I. LEVINA

© V.S. Vasilenko, E.B. Karpovskaya

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia

Contact Information: E-mail: navico@mail.ru – Nataliia V. Kosina

For citation: *Pediatrician*, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 173–175

Accepted: 10.02.2016

Abstract. The article gives a brief description of the scientific achievements of Professor L.I. Levina prepared by the staff of the Department for her anniversary.

Keywords: anniversary; history; scientific achievements.

20 февраля 2016 года исполнилось 80 лет заведующей кафедрой госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета доктору медицинских наук профессору Лилии Ивановне Левиной.

Лилия Ивановна родилась на Украине в семье военного летчика. В первые дни Великой Отечественной войны ее отец и она вместе с матерью были эвакуированы в г. Оренбург. В этом городе закончила школу и в 1960 году поступила в Оренбургский государственный медицинский институт. Лилия Ивановна успешно совмещала учебу с занятиями спортом. За достигнутые результаты в спортивной гимнастике получила разряд «мастер спорта». После окончания института работала ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней. В 1966 году поступила в аспирантуру на кафедру

спортивной медицины Ленинградского института физической культуры им. П.Ф. Лесгафта, которую возглавлял ученик Г.Ф. Ланга, доктор медицинских наук профессор Александр Григорьевич Дембо. Под его руководством в 1969 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Гипертрофия миокарда у спортсменов».

В 1971 году прошла по конкурсу на должность доцента кафедры госпитальной терапии Ленинградского педиатрического медицинского института, руководимой также учеником Г.Ф. Ланга, доктором медицинских наук профессором Алексеем Алексеевичем Кедровым.

С тех пор профессиональная деятельность Лилии Ивановны связана с Санкт-Петербургским педиатрическим медицинским университетом, в котором она работает в течение 45 лет.



Рис. 1. Профессор Л.И. Левина

Учителями Л.И. Левиной были выдающиеся ученые академика Г.Ф. Ланга, профессора А.Г. Дембо и А.А. Кедров, под влиянием которых формировалась клиническая, научная и педагогическая деятельность Л.И. Левиной.

В развитие учения Г.Ф. Ланга о дистрофии миокарда Л.И. Левина избрала тему докторской диссертации, посвященную поражению сердца при сахарном диабете и тиреотоксикозе. В своей диссертационной работе она разработала вопросы диагностики и дифференциальной диагностики диабетической миокардиодистрофии, ишемической болезни сердца и диабетической автономной нейропатии, что имеет большое практическое значение, поскольку позволяет дифференцированно проводить патогенетическое лечение поражения сердца у больных сахарным диабетом.

Докторская диссертация была защищена ею в 1981 году. В последующие годы Л.И. Левина продолжала изучать состояние сердечно-сосудистой системы при других эндокринных заболеваниях. Итогом этой работы явилось издание в 1989 году монографии «Сердце при эндокринных заболеваниях».

В 1986 году Л.И. Левина получает звание профессора, а в 1990 году становится заведующей кафедрой госпитальной терапии.

Широкие научные интересы профессора Л.И. Левиной охватывают проблемы подростковой медицины, кардиологии, эндокринологии и клинической иммунологии.

Профессором Л.И. Левиной совместно с сотрудниками кафедры изучены функциональные расстройства сердечной деятельности у подростков,

связанные с нарушением вегетативной регуляции, которые входят в группу заболеваний, объединенных общим названием «Соматоформная вегетативная дисфункция». Разработаны вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, профилактики и лечения вегетативных расстройств. Впервые показано, что вегетативная дисфункция снижает активность факторов неспецифической защиты и гуморального звена иммунитета, что способствует присоединению хронической инфекции, которая часто встречается у пациентов в подростковом возрасте. На кафедре продолжается изучение артериальной гипертензии у подростков. Полученные научные данные вошли в руководство для врачей «Подростковая медицина», изданное в 1999 году под редакцией профессора Л.И. Левиной, в 2005 году вышло второе издание этого руководства, дополненное и переработанное.

Большое внимание в работах Л.И. Левиной уделено проблеме острых форм ишемической болезни сердца. Изучена роль нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности и иммунологических нарушений в клиническом течении острых форм ишемической болезни сердца и развитии осложнений.

Под руководством профессора Л.И. Левиной выполнено 22 диссертации, в том числе две докторские. В настоящее время готовится к защите еще 3 диссертационные работы. Она является автором около 300 научных трудов.

Огромное количество сил и времени затрачивает Лилия Ивановна на обучение студентов и молодых врачей, в том числе клинических ординаторов, интер-

нов. Профессор Л.И. Левина пользуется заслуженным авторитетом и любовью не только среди студентов и сотрудников университета, но и в среде медицинского персонала, которым повезло работать рядом с ней.

Профессор Л.И. Левина является членом правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина, членом редколлегии журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости», принимает активное участие в организации ежегодных конгрессов терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ. Лилия Ивановна является членом-корреспондентом Академии ес-

тествознания и действительным членом Академии ювенологии.

За многолетний и безупречный труд она награждена значком «Отличник здравоохранения» и грамотой Комитета высшей школы РФ.

Талантливый ученый, клиницист, мудрый педагог, Лилия Ивановна продолжает работать и в настоящее время.

Коллеги, ученики, пациенты сердечно поздравляют Лилию Ивановну с замечательным юбилеем! И желают здоровья, семейного благополучия, оптимизма.

◆ Информация об авторах

Владимир Станиславович Василенко — д-р мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом ВПТ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru.

Екатерина Борисовна Карповская — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом ВПТ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: karpovskaya@yandex.ru.

Vladimir S. Vasilenko — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, the Head of Advanced Therapy Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru.

Ekaterina B. Karpovskaya — MD, PhD., Associated Professor, Advanced Therapy Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: karpovskaya@yandex.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

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

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой

работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

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

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

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

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;

- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

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

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

АВТОРСКОЕ ПРАВО

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

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в

целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

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

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

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

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

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

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

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

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

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

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted

to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>.

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

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

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

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. **Структура рукописи** должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

- Название статьи.

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необхо-

димо 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.

- **УДК** (Универсальная десятичная классификация). Перед названием статьи необходимо поставить индекс УДК, с помощью которого можно определить раздел науки.

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 необхо-

димо 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 отечественного журнала 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 medisins- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31.

[Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ).]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ).]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Издательство 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 golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ).] Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. *Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новоси-

бирск, 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 нумерованной 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 на-

звание, 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 вариативности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность / недостоверность различий данных представленных в таблицах рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе "Этические принципы журнала".

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литераА, 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>.