

## ◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- М. Б. Белогурова, Э. Г. Бойченко, С. А. Кулева*  
Детская онкология в Санкт-Петербурге: достижения  
и перспективы развития .....5

## ◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- С. А. Кулева, А. П. Карицкий, С. В. Иванова*  
Предпосылки к усовершенствованию прогностической  
модели лимфомы Ходжкина у детей ..... 13

- Н. О. Постаногова, Л. В. Софронова,  
Ф. Р. Милакова*  
Клинико-лабораторные особенности инфекционного  
мононуклеоза в зависимости от этиологического  
фактора у детей ..... 19

- Х. Д. Перадзе*  
Клинико-эпидемиологическая оценка случаев  
гепатита Е в Санкт-Петербурге ..... 23

- В. В. Востриков, Н. О. Селизарова,  
А. Ю. Григорьева, С. Н. Прошин*  
Роль наследственных факторов в формировании  
зависимости от опиатов ..... 27

- М. Платиканова, Л. Йорданова, Б. Чакрова,  
С. Н. Львов, И. Димов*  
Исследование заболеваемости населения на территории  
общины Стара-Загора в связи с загрязнением  
атмосферного воздуха аэрозолями свинца ..... 32

- И. В. Балабан, Е. Д. Пятибрат, С. Н. Прошин,  
С. Г. Цыкунов, П. Д. Шабанов*  
Механизм нарушения фертильности у женщин-  
военнослужащих в экстремальных условиях локальных  
конфликтов и патогенетические методы их коррекции ..... 39

- Д. В. Струков, А. Г. Васильев,  
Ю. С. Александрович*  
Положительное влияние ингибиторов индуцибельной  
синтазы оксида азота на показатели  
центральной гемодинамики  
при септическом шоке у крыс ..... 45

- П. В. Пугач, С. В. Круглов, Н. Р. Карелина,  
Д. В. Бреусенко, С. Ю. Бажин, С. А. Круговихин,  
Н. А. Мамерзаев, Д. А. Молчанов*  
Строение тимуса и брыжеечных лимфатических узлов  
новорожденных крыс в результате антенатального  
влияния этанола ..... 51

## ◆ EDITORIAL

- M. B. Belogurova, E. G. Boichenko, S. A. Kulyova*  
Children's oncology in St. Petersburg: achievements  
and prospects of development .....5

## ◆ ORIGINAL PAPERS

- S. A. Kulyova, A. P. Karitsky, S. V. Ivanova*  
Prerequisites to improvement of predictive model  
of childhood Hodgkin's lymphoma ..... 13

- N. O. Postanogova, L. V. Sofronova,  
F. R. Milyakova*  
Clinical and laboratory features of infectious  
mononucleosis depending on the etiological factor  
in children ..... 19

- Kh. D. Peradze*  
Clinical and epidemiological evaluation of cases  
of hepatitis E in St. Petersburg ..... 23

- V. V. Vostrikov, N. O. Selizarova,  
A. Yu. Grigor'yeva, S. N. Proshin*  
The role of genetic factors in the formation  
of dependence on opiates ..... 27

- M. Platikanova, L. Yordanova, B. Chakrova,  
S. N. L'vov, I. Dimov*  
A study of morbidity on the territory of the municipality  
of Stara Zagora in connection  
with air pollution aerosols lead ..... 32

- I. V. Balaban, E. D. Pyatibrat, S. N. Proshin,  
S. G. Tsykunov, P. D. Shabanov*  
Mechanism of disturbance of reproductive functions  
in women soldiers under extreme conditions local conflicts  
and pathogenetic approaches to correct them ..... 39

- D. V. Strukov, A. G. Vasil'yev,  
Yu. S. Aleksandrovich*  
NO inducible synthase inhibitors  
produce a positive effect on indexes  
of central hemodynamics in rats with  
septic shock ..... 45

- P. V. Pugach, S. V. Kruglov, N. R. Karelina,  
D. V. Breusenko, S. Yu. Bazhin, S. A. Krugovikhin,  
N. A. Mamerzaev, D. A. Molchanov*  
The structure of the thymus and mesenteric lymph  
nodes of newborn rats as a result of the prenatal  
influence of ethanol ..... 51

## ◆ ОБЗОРЫ

*С. В. Иванова, С. А. Кулева, Э. Д. Гумбатова,  
М. Б. Белогурова*

Желудочно-кишечные осложнения противоопухолевого  
лечения, проведенного в детском возрасте.....56

*Н. Ю. Коханенко, А. Л. Луговой, С. А. Данилов,  
Ю. Н. Ширяев, Л. З. Гурцкая*

Особенности патогенеза, клинического течения  
и диагностики острого холецистита у больных  
с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией... 62

*А. Г. Васильева, Е. В. Зиновьев, Д. В. Костяков*

Особенности реагирования и течения типовых  
патологических процессов при ожоговой болезни  
в период полового созревания .....69

*А. П. Трашков, А. Л. Спирин, Н. В. Цыган,  
М. Р. Артеменко, В. А. Печатникова, Н. А. Верлов*

Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы  
диагностики и лечения .....75

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

*М. К. Бардышевская*

Искаженный дизонтогенез: развитие идей  
В. В. Лебединского .....85

*Т. Г. Горячева, М. С. Мисоченко*

Промежуточные результаты нейропсихологического  
анализа развития детей, имеющих риски перинатальной  
патологии .....90

*А. Ю. Маленова, И. Г. Кытькова*

Отношение женщин в ситуации ЭКО к беременности,  
ребенку, материнству .....97

*И. М. Никольская*

Метод серийных рисунков и рассказов  
в психологических консультациях по разрешению  
споров между родителями о воспитании ребенка ..... 105

*А. А. Сергиенко, С. Е. Строгова, Н. В. Зверева*

Нейропсихологический и психометрический  
анализ дефекта у детей и подростков с эндогенной  
психической патологией..... 112

◆ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*А. П. Карицкий*

Основные пути совершенствования организации  
деятельности федерального специализированного  
(онкологического) учреждения как структурной  
единицы системы здравоохранения ..... 116

## ◆ REVIEWS

*S. V. Ivanova, S. A. Kuleva, E. D. Gumbatova,  
M. B. Belogurova*

Gastrointestinal complications of cancer treatment  
in childhood .....56

*N. Yu. Kokhanenko, A. L. Lugovoy, S. A. Danilov,  
Yu. N. Shiryajev, L. Z. Gurtzkaya*

Features of pathogenesis, clinical course and diagnosis  
of acute cholecystitis of patients with decompensated  
cardiovascular diseases .....62

*A. G. Vasil'yeva, E. V. Zinov'yev, D. V. Kostyakov*

Features response and course  
of typical pathological processes in burn  
disease in puberty.....69

*A. P. Trashkov, A. L. Spirin, N. V. Tsygan,  
M. R. Artemenko, V. A. Pechatnikova, N. A. Verlov*

Cerebral Glial Tumors: General Principles of Diagnostics  
and Treatment .....75

## ◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

*M. K. Bardyshevskaya*

Distorted development: the elaboration  
of Victor Lebedinsky's ideas.....85

*T. G. Goryacheva, M. S. Misochenko*

Interim results of neuropsychological analysis  
of the development of children with perinatal  
risks .....90

*A. Yu. Malenova, I. G. Kytikova*

The relation to pregnancy, the child, motherhood  
of women in IVF situation .....97

*I. M. Nikolskaya*

The method of serial drawings and stories in psychological  
counseling to resolve disputes between parents about  
the child's upbringing..... 105

*A. A. Sergienko, S. E. Strogova, N. V. Zvereva*

Neuropsychological and psychometric analysis of the defect  
at children and adolescents  
with endogenous mental pathology ..... 112

◆ ORGANIZATION  
OF HEALTH CARE

*A. P. Karitsky*

Main improvement organizations  
of federal specialized (oncologic)  
institute as a unit of health  
system ..... 116

## ◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Е. А. Сальникова, С. С. Озеров, И. В. Захаров,  
Д. С. Абрамов, А. Н. Казакова, М. В. Тихонова,  
Н. И. Поспехова, Г. А. Новичкова, Д. В. Литвинов,  
И. Д. Бородин, Э. В. Кумирова*

Редкий случай сочетания двух опухолей головного  
мозга и тотального полипоза толстой кишки ..... 124

*С. А. Кулева, М. Б. Белогурова, С. В. Иванова,  
Л. И. Мельник*

Легочная токсичность противоопухолевого лечения  
у детей и подростков с лимфомой Ходжкина..... 135

◆ МЕДИЦИНСКИЕ  
ИНФОРМАЦИОННЫЕ  
ТЕХНОЛОГИИ

*А. В. Богданова, Ц. В. Зандаков, А. В. Тишков,  
Л. А. Желенина, Т. В. Сергеев, М. В. Куропатенко*

Медицинские информационные системы  
в педиатрической практике — проблемы  
и перспективы ..... 140

## ◆ ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

*В. Н. Тимченко, С. Л. Баннова, А. В. Федорова,  
А. Н. Назарова*

Клинико-лабораторные критерии тяжести  
и принципы терапии острого инфекционного  
мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной  
этиологии у детей..... 147

## ◆ ЮБИЛЕИ

*Г. О. Багатурия, А. А. Пашко*

У истоков СПбГПМУ: памяти основателя кафедры  
оперативной хирургии и топографической анатомии  
профессора Ф. И. Валькера ..... 154

## ◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов ..... 160

## ◆ CLINICAL CASE

*E. A. Salnikova, S. S. Ozerov, I. V. Zakharov,  
D. S. Abramov, A. N. Kazakova, M. V. Tikhonova,  
N. I. Pospekhova, G. A. Novichkova, D. V. Litvinov,  
I. D. Borodina, E. V. Kumirova*

The rare case of a combination two brain tumors  
with total colon polyposis ..... 124

*S. A. Kuleva, M. B. Belogurova, S. V. Ivanova,  
L. I. Mel'nik*

Pulmonary toxicity of anticancer therapy from childhood  
Hodgkin's lymphoma..... 135

◆ MEDICAL  
INFORMATION  
TECHNOLOGY

*A. V. Bogdanova, C. V. Zandakov, A. V. Tishkov,  
L. A. Zhelenina, T. V. Sergeev, M. V. Kuropatenko*

The medical informative systems in pediatric practice —  
problems  
and prospects..... 140

## ◆ LECTURES FOR DOCTORS

*V. N. Timchenko, S. L. Bannova, A. V. Fedorova,  
A. N. Nazarova*

Clinical and laboratory criteria of gravity  
and the principles of treatment of acute  
infectious mononucleosis, Epstein–Barr virus  
etiology of the children ..... 147

## ◆ ANNIVERSARIES

*G. O. Bagaturiya, A. A. Pashko*

At the root of SPbSPMU: by memory of the founder  
of the Department of Operational surgery  
and topographic anatomy prof. F. I. Valker ..... 154

## ◆ INFORMATION

Rules for authors ..... 160

Рецензируемый  
научно-практический журнал

## ПЕДИАТР

Pediatrician

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

Key title: *Pediatr (Sankt-Peterburg)*

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](mailto:nl@n-l.ru)

Статьи просьба направлять по адресу:  
[srccenter@mail.ru](mailto:srccenter@mail.ru)

Address for correspondence:

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 20,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 28.

Подписано в печать 05.02.2016.

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. Королук

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. Татеван (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  
(Netherland)

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)



## ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

© М. Б. Белогурова<sup>1</sup>, Э. Г. Бойченко<sup>2</sup>, С. А. Кулева<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБУЗ Детская городская больница №1, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

**Резюме.** В статье представлены статистические показатели (заболеваемость, смертность, выживаемость), характеризующие состояние проблемы онкологической помощи детям со злокачественными заболеваниями в Санкт-Петербурге. Показано, что внедрение в терапевтические режимы комплексных программ, учитывающих иммуногистохимические особенности нозологии, возраста, распространенности опухолевого процесса, существенно повысило показатели выживаемости, приблизив их к мировым. Пятилетняя выживаемость детей с опухолями, леченных в 90-х гг. прошлого века в Санкт-Петербурге, составила 60,9 %, в начале 2000-х гг. отмечено повышение выживаемости до 69,3 % с приближением к общеевропейским цифрам (71,8 %). Улучшение показателей выживаемости, в первую очередь, следует объяснять успехами в терапии наиболее распространенных локализаций — лейкозов и опухолей головного и спинного мозга. Благодаря интенсификации лечения удалось значительно улучшить результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ): выживаемость с 10–15 % в 1970–1980-е гг. достигла 80 %. Традиционно хорошие результаты наблюдались при лимфоме Ходжкина: 5-летняя общая выживаемость составила 94 % при бессобытийной выживаемости 87 %. Использование европейского протокола для лечения опухоли Вилмса у детей (SIOP 93-01) повысило выживаемость детей с односторонней опухолью до 94,4 % при общей выживаемости более 80 %. Несомненно, на улучшение показателей общей выживаемости детской популяции повлияло и внедрение в практику онкологических отделений протоколов группы BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) для лечения неходжкинских лимфом, благодаря чему цифры 5-летней бессобытийной выживаемости увеличились с 30 до 81 %. В настоящее время перспективными направлениями в детской онкологии являются развитие молекулярно-генетической диагностики с поиском герминальных мутаций при наследственном раковом синдроме, определение спектра соматических мутаций в генах при спорадических злокачественных опухолях у детей.

**Ключевые слова:** детская онкология; Санкт-Петербург; заболеваемость; смертность; выживаемость.

## CHILDREN'S ONCOLOGY IN ST. PETERSBURG: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT

© M. B. Belogurova<sup>1</sup>, E. G. Boichenko<sup>2</sup>, S. A. Kulyova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

<sup>2</sup>SPb GBUZ Children's City Hospital No. 1;

<sup>3</sup>N. N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** The statistics (incidence, mortality, survival) characterizing a problem and the oncological care to children with malignant tumors in St. Petersburg are presented in the article. It is proved that intensification in the therapeutic regimens according to immunohistochemical features, age, extending of tumor significantly raised survival rates, having approached them to the world. The five-year survival of children treated in the 90th of the last century in St. Petersburg, was 60,9 %, at the beginning of the 2000th increase of survival to 69,3 % with approach to European survival (71,8 %) is noted. Improvement of indicators of survival, first of all, should be explained with progress in therapy of the most widespread localizations — leukemias and central nervous system tumors. Thanks to an intensification of treatment it was succeeded to improve considerably results of treatment of children with acute leukemia: the survival from 10–15 % in the 70–80th

reached 80 %. Traditionally good results were observed at Hodgkin's lymphoma: the 5-year overall survival was 94% with event-free survival of 87 %. Using of the European protocol for treatment of Wilm's tumor (SIOP 93-01) increased survival of children with a unilateral tumor to 94,4% at the overall survival more than 80 %. Improvement of overall survival in children was influenced also by introduction in practice protocols of BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) for treatment non-Hodgkin's lymphoma thanks to what 5-year event-free survival increased from 30 to 81 %. Now the perspective in children's oncology are development of molecular and genetic diagnostics with search the germ mutations at a hereditary cancer syndrome, definition of a range of somatic mutations in genes at sporadic malignant tumors at children.

**Key words:** children's oncology; St. Petersburg; incidence; mortality; survival.

В мире, по данным ряда авторов, опухолями болеет около 15 детей на 100 000 детского населения в год. Среди общего числа онкологических больных на возраст от 0 до 14 лет приходится не более 2 %. При этом опухоли занимают 2-е место в структуре смертности экономически развитых стран, уступая травмам и несчастным случаям [6, 9].

В Санкт-Петербурге отмечены самые высокие стандартизованные показатели онкологической за-

болеваемости детей Северо-Западного региона (14,01 на 100 000 детского населения), которые можно сравнить разве что с республикой Коми, стандартизованный показатель заболеваемости в которой составляет 20,33 на 100 000 детского населения. Самые низкие показатели — в Новгородской и Калининградской областях (6,46 и 6,83 на 100 000) при среднероссийском показателе 12,57 на 100 000 населения (рис. 1).

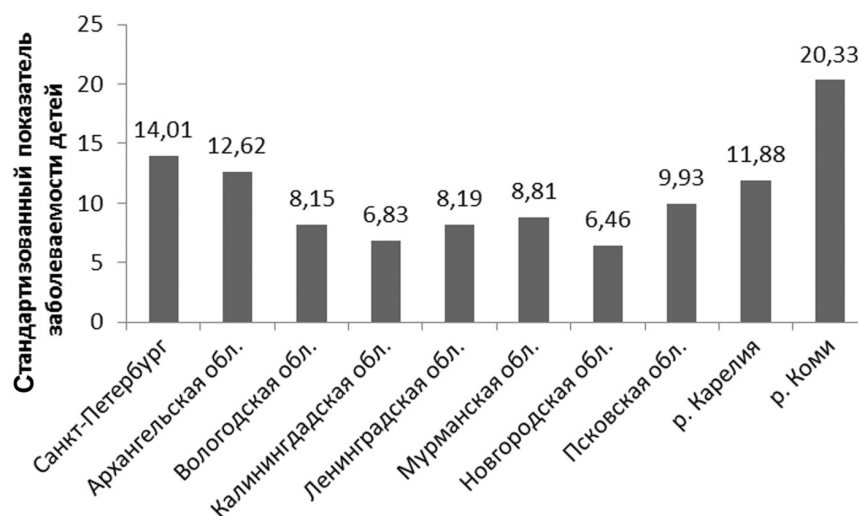


Рис. 1. Заболеваемость детей от 0 до 14 лет на территориях Северо-Западного федерального округа России злокачественными новообразованиями в 2013 г. [6]

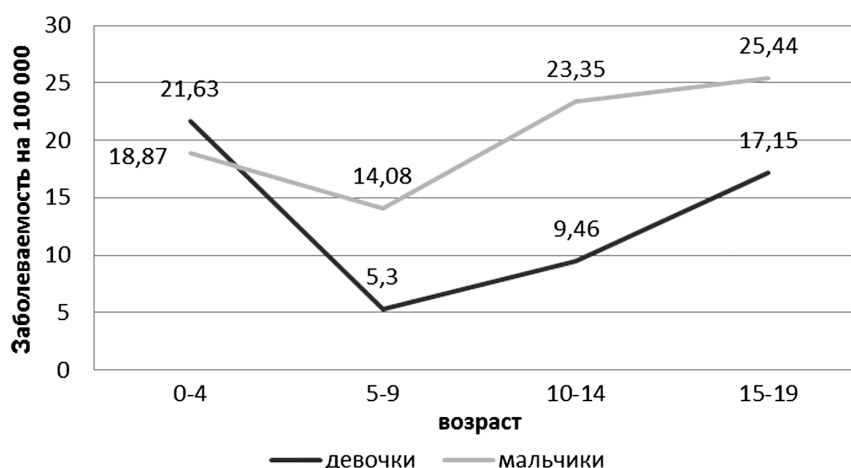


Рис. 2. Заболеваемость (на 100 000) детей и подростков различных возрастных групп злокачественными новообразованиями в 2012 г. в Санкт-Петербурге [6]

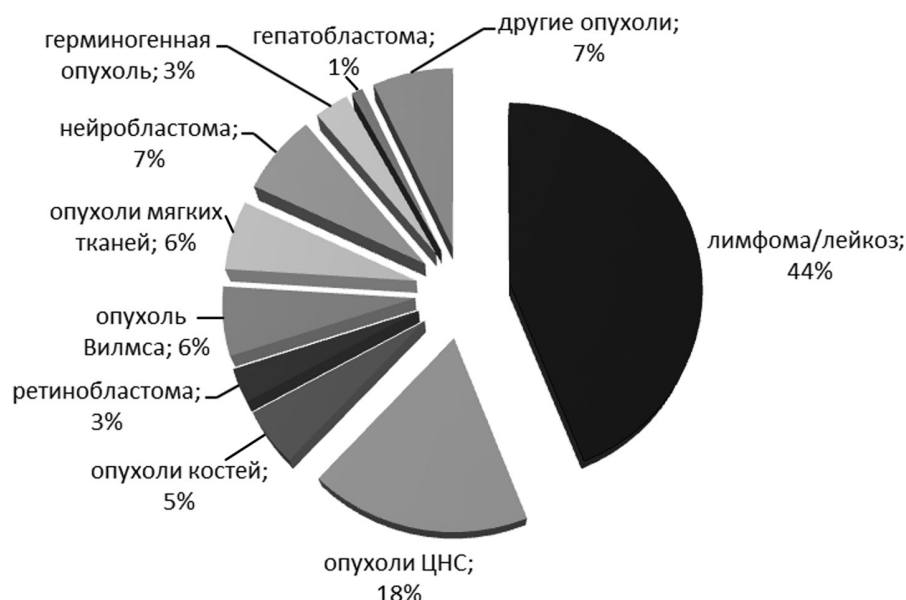


Рис. 3. Структура онкозаболеваемости у детей

На рисунке 2 представлена заболеваемость (на 100 000) детей и подростков различных возрастных групп злокачественными новообразованиями в Санкт-Петербурге. Минимальный уровень заболеваемости отмечен у дошкольников 5–9 лет — 9,7 на 100 000 (14,08 на 100 000 населения у мальчиков и 5,3 на 100 000 у девочек) [5]. С возрастом заболеваемость начинает расти, достигая у молодых взрослых значения 35,7 на 100 000 [5]. Частота встречаемости злокачественных заболеваний у взрослых в сотни раз выше, чем у детей, составляя при некоторых нозологиях даже более 600 на 100 000 [5, 6]. Учитывая неуклонное уменьшение детского населения (с 933,2 тыс. в 1990 г. до 539,7 тыс. в 2009 г.), заболеваемость в абсолютных цифрах колеблется (начиная с 2009 г., она находится в пределах 48–82 случаев; в 2008 г. было выявлено 68 случаев — 12,8 на 100 000). Следует отметить, что абсолютные числа малы, и увеличение заболевших в 2005 г. до 81 случая резко повысило заболеваемость (15,4 на 100 000 детского населения) [6].

Структура онкозаболеваемости у детей отличается от взрослых (рис. 3). Первое место занимают гемобластозы (лейкозы и лимфомы), представленные почти в половине всех злокачественных процессов (от 44 до 49%). Значительный удельный вес принадлежит и опухолям центральной нервной системы, главным образом опухолям головного мозга — 15–19%. Нефробластомы (опухоль Вилмса) представлены на третьем месте, составляя около 6–8%, далее по частоте располагаются опухоли симпатической нервной системы (6–7%), костей (5–6%) и мягких тканей (4%). Такие но-

вообразования, наиболее распространенные среди взрослого населения, как рак молочной железы, легких, желудка, матки, у детей встречаются крайне редко и описываются как казуистические случаи [6].

У детей, помимо злокачественных новообразований, подобных взрослым (лимфомы, саркома Юинга, остеогенная саркома и т.д.), можно выделить варианты дизонтогенетических опухолей, развивающихся из эмбриональных недифференцированных клеток, уклонившихся в силу каких-либо причин от пути миграции из желточного мешка при формировании каудального конца уrogenитального гребня, или их появление связано с нарушением дробления с неполным отщеплением некоторых бластомеров в ранний эмбриональный или ранний фетальный периоды. Условно можно выделить группу новообразований из эмбриональных камбиальных клеток, сохранившихся при рождении и персистирующих до определенного возраста в ЦНС (под эпэндимой желудочков), в симпатических ганглиях и надпочечниках. Такие опухоли имеют высокие потенции для роста и дифференцировки (ретинобластомы, нейrogenные опухоли, медуллобластомы).

Среди особенностей у детей можно также выделить редкую встречаемость злокачественных новообразований эпителиальной природы и преобладание опухолей мезенхимальной природы (сарком), которые развиваются из клеток — производных мезодермы, служащей источником образования в процессе гистогенеза соединительной, кроветворной, костной, мышечной, сосудистой тканей, мозговых оболочек. Насчитывается около 100 самостоятельных

нозологических форм сарком, среди которых у детей наиболее часто встречаются рабдомиосаркомы.

У детей, в отличие от взрослых, отсутствуют предопухолевые заболевания. Клиническая картина опухолей у детей зависит от особенностей исходных клеток и локализации образования. Она отличается своеобразным течением с относительно долгим экспансивным характером роста при нефробластомах и гепатобластомах и быстрым генерализованным распространением с экстранодальным вовлечением при неходжкинских лимфомах. Неходжкинские лимфомы у детей существенно отличаются от лимфом у взрослых. Они развиваются из более незрелых клеток — предшественников Т- и В-лимфоцитов, поэтому более 95 % лимфом составляют высокозлокачественные варианты с диффузной гистологической структурой, при которых выявляется стремительная генерализация патологического процесса с вовлечением костного мозга, центральной нервной системы, костей, с преобладанием экстранодальных локализаций. Опухоль растет так быстро, что 80 % детей поступают в специализированную клинику уже в III–IV стадиях заболевания.

Уникальными особенностями нейробластомы являются два ее свойства: реверсия (созревание) в ганглионевромы (спонтанная или под действием химио- и/или лучевой терапии) и спонтанная регрессия у детей до одного года.

Некоторые злокачественные новообразования (ретинобластома, опухоль Вилмса) могут быть наследственно-обусловленными, и нередко сочетаются с пороками развития. Например, такие синдромы, как WAGR и Денис–Драш являются фенотипическим продуктом мутации WT1 в гене, расположенном на коротком плече хромосомы 11(11p13), который вовлечен в регуляцию транскрипции фактора Рах-2, связанного с дифференцировкой почечного эпителия в процессе нефрогенеза.

Как правило, мутация одного аллеля онкосупрессора WT1 приводит к развитию пороков мочеполовой системы, а инактивация оставшейся копии гена (потеря гетерозиготности) связана с канцерогенезом. У пациентов с данным наследственным синдромом в 80 % случаев развиваются опухоли, среди которых наиболее часта опухоль Вилмса. Поэтому дети с семейным анамнезом нефробластомы нуждаются в постоянном наблюдении детского онколога. Герминальные мутации могут быть в основе и других детских опухолей: рабдомиосарком, нейро- и гепатобластом, аденокортикального рака.

В последние декады отмечено улучшение показателей выживаемости у детей с онкопатологией. К примеру, в США показатели 5-летней выживаемости в 1960 г. составляли менее 30 %, а к 1990 г. они повысились до 70 % [9]. В таблице 1 приведены сведения о 5-летней выживаемости больных в возрасте от 0 до 19 лет, леченных в США в 1992–1999 гг.

Включение в программы терапии комплексных методов приблизило и российские показатели выживаемости к американским и общеевропейским. Еще вчера считавшиеся фатальными злокачественные опухоли у детей сегодня излечиваются с использованием современных программ с мультидисциплинарным подходом к терапии. Успешное применение всех методов позволяет достичь желанной цели более чем в 80 % случаев. Риск смертности от онкопатологии с включением этих подходов и внедрением новых каждый год падает на 4–6 %.

В Санкт-Петербурге 5-летняя выживаемость детей, леченных в 1980–1987 гг. составляла 34,1 %, тогда как, например, в Англии, по данным Манчестерского детского ракового регистра, эта цифра была равна 60 %.

В начале 90-х гг. прошлого столетия по инициативе профессоров Б. В. Афанасьева и Б. А. Колыгина была осуществлена реорганизация онко/гематологи-

Таблица 1

Пятилетняя выживаемость больных в возрасте от 0 до 19 лет, леченных в 1992–1999 гг.

| Вид злокачественного заболевания | Частота (% к общему числу заболевших) | 5-летняя выживаемость (%) |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Лейкоз                           | 24,4                                  | 67,9                      |
| Опухоли мозга                    | 18,5                                  | 70,8                      |
| НХЛ*                             | 7,7                                   | 79,0                      |
| Опухоли мягких тканей            | 7,1                                   | 72,1                      |
| ЛХ**                             | 6,5                                   | 94,2                      |
| Опухоли почек                    | 4,8                                   | 74,2                      |
| Опухоли костей                   | 4,8                                   | 68,1                      |
| прочие                           | 26,2                                  | 91,4                      |

\* — НХЛ — неходжкинская лимфома; \*\* — ЛХ — лимфома Ходжкина

ческой помощи детям Санкт-Петербурга. Отделение лейкозов детской городской больницы № 1 (заведующая — к. м. н. Э. М. Петрова, в настоящее время заведующая — д. м. н. Э. Г. Бойченко) перестало быть клинической базой Ленинградского института переливания крови, и вместо лечебных протоколов этого института для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей в отделении химиотерапии лейкозов ДГБ № 1 была внедрена программа РЕСО — модифицированный протокол кооперативной группы COALL (руководитель — проф. Г. Янка-Шауб, клиника Гамбургского университета). Параллельно эта программа была включена в терапевтические режимы вновь организованного в 1990 г. отделения детской онкологии и гематологии городской больницы № 31 (заведующая — д. м. н., проф. М. Б. Белогурова). Позднее оба отделения стали использовать оригинальный протокол COALL. Это позволило существенно улучшить выживаемость детей с ОЛЛ: если в 70–80-е гг. прошлого столетия общая долговременная выживаемость таких больных составляла немногим более 10%, то к началу XXI в. эта цифра превысила 80% [3]. С 2008 г. оба отделения участвуют в мультицентровом российском исследовании по лечению ОЛЛ у детей Российской Федерации «ALL-MB» (МОСКВА–БЕРЛИН)».

За 25 лет работы в онкологическом отделении городской больницы № 31 докторами были освоены и внедрены европейские программы лечения всех злокачественных опухолей у детей. В ГКБ № 31 впервые в Санкт-Петербурге было:

- Начато использование интенсивной химиотерапии при различных опухолях у детей.
- Начато применение высокодозного метотрексата (5 и 12 г/м<sup>2</sup>) с мониторингом его уровня в сыворотке крови.
- Начато удаление множественных метастазов в легкие при остеогенной саркоме и опухоли Вилмса.
- Начато эндопротезирование индивидуальными протезами после удаления опухолей костей.
- Снижена интенсивность лучевой нагрузки у детей с лимфомой Ходжкина без ухудшения результатов лечения.
- Начато успешное программное лечение детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы.
- Впервые в России и СНГ начато применение диагностических тестов при нейробластоме: исследование с 123-*I*-метайодбензилгуанидином и определение амплификации *N-myc* онкогена.
- Начато использование программы органосохраняющего лечения при *ретинобластоме* с исключением внешнего облучения.

- Впервые в России и СНГ начато ферментозаместительное лечение болезни Гоше.
- Начато криоконсервирование ткани яичников и спермы у детей и подростков со злокачественными опухолями.
- Начато использование позитронно-эмиссионной томографии для диагностики и мониторинга лечения опухолей у детей.
- Организована специализированная реанимационная служба в отделении детской онкологии.

Лечением новообразований у детей и подростков занимается и отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (с 2015 г. заведующая — д. м. н. С. А. Кулева), которое является старейшим отделением, организованным в 60-е гг. прошлого столетия профессором Г. А. Федоревым. Врачи отделения практически с нуля начали освоение теории и практики детской онкологии. В 1970–1980-е гг., когда химиотерапия еще окончательно не утвердилась, под руководством заведующего отделением проф. Б. А. Колыгина стали разрабатываться методики клинических испытаний и создания объективной оценки эффективности действия противоопухолевых препаратов. В то время основными противоопухолевыми препаратами были алкилирующие агенты, антиметаболиты, первые противоопухолевые антибиотики, которые чаще всего применялись в монорежимах. Первые в России клинические исследования комбинированной полихимиотерапии с включением препаратов платины значительно повысили выживаемость больных с герминогенными опухолями, остеогенной саркомой. Позднее, развитие международного сотрудничества в сфере онкологии и, в частности, в экспериментальной и клинической химиотерапии позволило ввести протокольные программы лечения онкологических больных.

Сегодня отделение продолжает заниматься проблемами диагностики и лечения всех злокачественных заболеваний у детей (за исключением лейкозов). Ведутся поиски различных комбинаций цитостатиков, эффективных в отношении той или иной опухоли. Следует отметить, что благодаря достижениям в лечении злокачественных опухолей у детей, создались предпосылки для качественно нового подхода к терапии, предусматривающей не только повышение ее эффективности как таковой, но и существенное улучшение качества жизни детей, излеченных от злокачественных опухолей. Работа в этом направлении позволяет решить вопросы дифференциального подхода к терапии злокачественных новообразований, исходя из принципа «разумной достаточности» с возможно более полным сохранением нормального

функционирования жизненно важных органов и систем у пациентов различных возрастных групп.

Проведение высокодозной полихимиотерапии с различными видами трансплантации гемопоэтических стволовых клеток осуществляется в Институте детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой (директор — проф. Б. В. Афанасьев). Этот метод является пионером клеточных технологий в онкогематологии. В 1956 г. Barnes и Loutit впервые описали эффект «трансплантат против лейкоза». Позднее на экспериментальных данных были получены результаты, подтверждающие существование реакции «трансплантат против опухоли». Было доказано, что аллогенная иммунная система оказывает больший эффект против опухоли реципиента, чем его собственная. Отсутствие толерантности к клеткам опухоли у донорских клеток, антигенное разнообразие (опухолево-специфические антигены, аллельные варианты этих антигенов, антигены минорного комплекса гистосовместимости, тканеспецифические, экспрессируемые реципиентом), способствующее вызвать мощный противоопухолевый ответ донорских лимфоцитов значительно повышают иммунный ответ против опухоли. Показаниями для проведения высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток служат распространенные злокачественные процессы, рефрактерные формы заболеваний. Услугами данного трансплантационного центра пользуются дети Санкт-Петербурга, Ленинградской области и всего Северо-Западного федерального округа.

В конце прошлого века в Санкт-Петербурге начал функционировать популяционный раковый регистр (руководитель — проф. В. М. Мерабишвили), где дети от 0 до 14 лет стали регистрироваться отдельно от взрослых. В 2010 г. опубликован ежегодник Популяционного ракового регистра (№ 16) «Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году» [6]. В настоящее время одной из задач регистра является концепция создания детского популяционного ракового регистра Северо-Западного региона, призванного решать вопросы ведения базы данных больных от 0 до 14 лет со злокачественными заболеваниями, помогающих в расчетах стандартизованных, «грубых» и по возрасту показателей для формирования отчетности и анализа. Данный регистр позволит получать сведения и координировать работу всего Северо-Западного региона, включающего Санкт-Петербург, Ленинградскую, Архангельскую, Калининградскую, Мурманскую, Псковскую и Новгородскую области, а также республики Карелия и Коми.

Пятилетняя выживаемость детей с опухолями, леченных в 90-х гг. прошлого века в Санкт-Петербурге, составила 60,9%, в начале 2000-х гг. отмечено повышение выживаемости до 69,3% с приближением к общеевропейским цифрам (71,8%). Улучшение показателей выживаемости, в первую очередь, следует объяснять успехами в терапии наиболее распространенных локализаций — лейкозов и опухолей головного и спинного мозга. Благодаря интенсификации лечения удалось значительно улучшить результаты лечения детей с ОЛЛ: выживаемость с 10–15% в 70–80-е гг. достигла 80% [3]. Традиционно хорошие результаты наблюдались при лимфоме Ходжкина и опухолях почки. По данным авторов из НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и ГКБ № 31, для детей, леченных от лимфомы Ходжкина в 2002–2006 гг. 5-летняя общая выживаемость составила 94% при бессобытийной выживаемости 87% [1, 4]. Использование европейского протокола для лечения опухоли Вилмса у детей (SIOP 93-01, руководитель — проф. Н. Граф) повысило выживаемость детей с односторонней опухолью до 94,4% при общей выживаемости более 80% [8]. Несомненно, на улучшение показателей общей выживаемости детской популяции повлияло и внедрение в практику онкологических отделений протоколов группы BFM (Berlin–Frankfurt–Münster, руководитель — проф. А. Райтер) для лечения неходжкинских лимфом, благодаря чему цифры 5-летней бессобытийной выживаемости увеличились с 30 до 81% [2, 7].

Следует отметить, что результаты лечения варьируют не только в зависимости от вида злокачественного заболевания и интенсивности терапии, но и от демографических характеристик пациентов (возраст, пол, этническая принадлежность), социально-экономических условий страны проживания и, естественно, от факторов, характеризующих опухолевый процесс (морфологическое строение, локализация, распространенность заболевания на момент диагностики).

В настоящее время перспективными направлениями в детской онкологии являются развитие молекулярно-генетической диагностики с поиском герминальных мутаций при наследственном раковом синдроме, определение спектра соматических мутаций в генах при спорадических злокачественных опухолях у детей, поиск фармакогеномных маркеров, обуславливающих индивидуальную, генетически детерминированную чувствительность/резистентность к лекарственным препаратам, применяемым при терапии онкологических заболеваний у детей. Располагая соответствующей материально-технической базой, возможно прове-

дение широкого спектра фундаментальных и прикладных исследований в области иммунологии, иммунофармакологии и клеточной биотехнологии при онкологических заболеваниях у детей; разработка методов иммунотерапии злокачественных новообразований с использованием аутологичных дендритных клеток, стволовых клеток и Т-лимфоцитов; разработка современных методов тестирования *in vitro* колониестимулирующих веществ; разработка методов диагностики лекарственной непереносимости; поддержание и пополнение криобанка паспортизированных линий клеток человека и животных для использования в области иммунологии, фармакологии, иммунофармакологии и клеточной биотехнологии; разработка технологий получения культур стволовых клеток, клеток-предшественников, их направленной дифференцировки. Проведение исследований по фармакокинетике и фармакогеномике противоопухолевых препаратов у детей, подростков и молодых взрослых позволит выявлять препараты таргетного действия, дающие надежду на полное излечение пациентов детского и подросткового возраста даже с далеко зашедшими распространенными стадиями заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Белогурова М.Б., Радулеску Г.Г., Викторovich Т.Д. и др. Результаты лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколам DAL-HD и GPOH-HD. Педиатрия. 2009; 4: 28–32.
- Белогурова М.Б., Радулеску Г.Г., Кириченко М.М. и др. Результаты лечения детей с В-клеточными лимфомами по модифицированному протоколу BMF. Терапевтический архив. 1998; 7: 39–41.
- Бойченко Э.Г., Карачунский А.И., Белогурова М.Б. и др. Сравнительный анализ результатов лечения детей с ОЛЛ в соответствии с тремя различными режимами химиотерапии в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга за период 1993–2007 гг. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011; 4: 6–15.
- Кулева С.А., Анишкин М.Ю., Колыгин Б.А. Сравнительный анализ двух риск-адаптированных программ, используемых в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Вопросы онкологии. 2008; 1: 53–8.
- Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: фирма Коста; 2006.
- Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году. Ежегодник Популяционного ракового регистра (№ 16). СПб.: ООО «А-ВИР», ООО «ИПК «КОСТА»; 2010.
- Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Белогурова М.Б. и др. Комбинированная химиотерапия больных с НХЛ из зрелых В-клеток возрастной группы до 18 лет: результаты многоцентрового исследования В-НХЛ-М с применением ритуксимаба и модифицированного протокола В-NHL-BFM 90. Онкогематология. 2009; 3: 4–14.
- Шац Л.И., Матченкова Н.В., Силков В.Б. и др. Результаты лечения опухоли Вилмса по рекомендациям GPOH и SIOP. Опыт одного центра. Сборник материалов VI Межрегионального совещания НОД-ГО 4–7 июня 2015: 67.
- Robinson L.L., Green D.M., Hudson M. et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. Results from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 2005; 104 (11): 2557–64.

## REFERENCES

- Belogurova M.B., Radulescu G.G., Viktorovich T.D. i dr. Rezul'taty lecheniya detey i podrostkov s limfomoy Khodzhkina po protokolam DAL-HD i GPOH-HD [Results of treatment of children and adolescents with Hodgkin's lymphoma with DAL-HD and GPOH-HD]. Pediatriya. 2009; 4: 28–32. (in Russian).
- Belogurova M.B., Radulescu G. G., Kirichenko M.M. i dr. Rezul'taty lecheniya detey s V-kletochnymi limfomami po modifitsirovannomu protokolu BMF [Results of treatment of children with B-cell lymphoma with the modified BMF protocol]. Terapevticheskiy arkhiv. 1998; 7: 39–41. (in Russian).
- Boychenko E.G., Karachunskiy A.I., Belogurova M.B. i dr. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov lecheniya detey s OLL v sootvetstviy s tremya razlichnymi rezhimami khimioterapii v klinikakh Moskvy i Sankt-Peterburga za period 1993–2007 gg. [The comparative results analysis of treatment of children with OLL according to three various modes of chemotherapy in clinics of Moscow and St. Petersburg during 1993–2007.]. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2011; 4: 6–15. (in Russian).
- Kuleva S.A., Anishkin M.Yu., Kolygin B.A. Sravnitel'nyy analiz dvukh risk-adaptirovannykh programm, ispol'zuemykh v terapii limfomy Khodzhkina u detey i podrostkov [The comparative analysis of two risk-adapted programs used in Hodgkin's lymphoma therapy in children and adolescents]. Voprosy onkologii. 2008; 1: 53–8. (in Russian).
- Merabishvili V.M. Vyzhivaemost' onkologicheskikh bol'nykh [Oncological survival]. SPb.: firma Kosta; 2006. (in Russian).
- Merabishvili V.M., Shcherbuk Yu.A. Onkologicheskaya sluzhba v Sankt-Peterburge i rayonakh goroda v 2009 godu. Ezhegodnik Populyatsionnogo rakovogo registra (№ 16). SPb.: ООО «А-ВИР», ООО «ИПК «КОСТА»; 2010.

- registra (№ 16) [Oncological service in St. Petersburg and districts of the city in 2009. Year-book of the Population cancer register (No. 16)]. SPb.: ООО «A-VIR», ООО «IPK «KOSTA»; 2010. (in Russian).
7. Samochatova E.V., Shelikhova L.N., Belogurova M.B. i dr. Kombinirovannaya khimioterapiya bol'nykh s NKHL iz zrelykh V-kletok voznrastnoy gruppy do 18 let: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya V-NKHL-M s primeneniem rituksimaba i modifitsirovannogo protokola V-NHL-BFM 90. [The combined chemotherapy of patients with NHL from mature B-cells under 18 years: multicenter research B-NHL-M results with rituximab and the modified B-NHL-BFM 90 protocol]. Onkogematologiya. 2009; 3: 4–14. (in Russian).
  8. Shats L.I., Matchenkova N.V., Silkov V.B. i dr. Rezul'taty lecheniya opukholi Vil'msa po rekomendatsiyam GPOH i SIOP. Opyt odnogo tsentra. [Results of Wilm's tumor therapy on recommendations of GPOH and SIOP. One center experience]. Sbornik materialov VI Mezhhregional'nogo soveshchaniya NODGO 4–7 iyunya 2015: 67. (in Russian).
  9. Robinson L.L., Green D.M., Hudson M. et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. Results from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 2005; 104 (11): 2557–64.

#### ◆ Информация об авторах

*Белогурова Маргарита Борисовна* — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

*Бойченко Эльмира Госмановна* — д-р мед. наук, заведующий. Отделение онкологии, гематологии и химиотерапии. СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1». 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А. E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru.

*Кулева Светлана Александровна* — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

*Belogurova Margarita Borisovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Oncology, Pediatric oncology and Radiation therapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

*Boichenko Elmira Gosmanovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Head. Department of oncology, hematology and chemotherapy City Children's Hospital #1. 14, Avangardnaya st., St. Petersburg, 198205. E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru.

*Kulyova Svetlana Aleksandrovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Oncology Research Institute. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.



## ПРЕДПОСЫЛКИ К УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЛИМфомы ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ

© С. А. Кулева<sup>1,2</sup>, А. П. Карицкий<sup>1</sup>, С. В. Иванова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России

**Резюме.** Вычисление относительного объема опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина является наиболее простым и значимым параметром, который можно использовать в повседневной клинической практике как фактор прогноза заболевания. *Целью исследования* явилась оценка влияния объема опухолевого поражения у детей с лимфомой Ходжкина на отдаленные результаты заболевания. *Материал и методы.* В данное исследование были включены сведения о 126 пациентах с лимфомой Ходжкина в возрасте от 0 до 18 лет (средний возраст 11 лет), которые получили риск-адаптированное лечение по программам DAL-HD и СПБЛХ-05 в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. Мальчиков было 70, девочек — 56 (соотношение по полу 1,25:1). В группу благоприятного прогноза стратифицировано 58 больных (46 %), промежуточного прогноза — 50 (39,7 %) и неблагоприятного прогноза — 18 пациентов (14,3 %). *Результаты.* Общая 5-летняя выживаемость больных составила 91 % (диапазон значений 89–93 %), безрецидивная — 88 % (85–91 %). Согласно формуле P. G. Gobbi и соавт. (2012) был определен средний относительный объем опухолевого поражения, который составил 129,4 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup> (7,0–609,7 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>). При проведении ROC-анализа критическим (пороговым) параметром объема опухолевой массы, значительно ухудшающим прогноз заболевания, оказалось значение 122,7 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). Общая выживаемость в когорте пациентов с данным объемом и выше составила 69,6 %, при объеме опухоли менее 122,7 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup> выживаемость была 97,2 % ( $p = 0,00002$ ). *Выводы.* Относительный объем опухолевого поражения является величиной, значимо снижающей показатели выживаемости у детей с лимфомой Ходжкина. Мнение о взаимосвязи клинических и лабораторных параметров со степенью «саркоматозного насыщения» или объемом опухоли, как конечного результата иммунологических расстройств, представляется наиболее перспективным направлением изучения лимфомы Ходжкина.

**Ключевые слова:** дети; лимфома Ходжкина; объем опухолевого поражения.

## PREREQUISITES TO IMPROVEMENT OF PREDICTIVE MODEL OF CHILDHOOD HODGKIN'S LYMPHOMA

© S. A. Kulyova<sup>1,2</sup>, A. P. Karitsky, S. V. Ivanova

<sup>1</sup> N. N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** *Background.* Calculation of relative tumor burden in Hodgkin's lymphoma patients is the simplest and significant parameter which can be used in daily clinical practice as a risk factor. *The aim of study* was the assessment of influence of relative tumor burden on the late results of a disease. *Material and methods.* This research included data on 126 patients with Hodgkin's lymphoma aged from 0 till 18 years (middle age of 11 years), treated risk-adapted treatment according to the DAL-HD and SPBLH-05. Boys was 70, girls — 56 (a ratio 1,25:1). Fifty-eight patients (46 %) are stratified in favorable risk group, 50 (39,7 %) — in intermediate risk group, and 18 (14,3 %) are included in unfavorable risk group. *Results.* Overall survival at 5 years was 93 % (range 91–95 %), event-free survival — 88 % (85–91 %). The average relative tumor burden was 129,4 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup> (7–609,7 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>). When carrying out ROC-analysis value of 122,7 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ) appeared the critical parameter, which worsen the prognosis of a disease. Overall survival in a patients cohort with this volume was 69,6 %, with the volume less than 122,7 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup> overall survival was 97,2 % ( $p = 0,00002$ ). *Conclusions.* The relative tumor burden is the parameter which is significantly reducing survival rates in children with Hodgkin's lymphoma. Opinion on interrelation of clinical and laboratory parameters with "sarkoma's saturation" or tumor volume as end result of immunological frustration, it is represented the most perspective direction of studying of Hodgkin's lymphoma.

**Key words:** children; Hodgkin's lymphoma; tumor burden.

На сегодняшний день не существует какой-либо совершенной прогностической модели лимфомы Ходжкина. Оценке подвергаются различные составляющие прогностических индексов [1, 2, 7, 8]. Нами предлагается оценить влияние на отдаленные результаты лечения такого параметра, как объем опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина у детей.

Целью исследования явилась оценка влияния объема опухолевого поражения у детей с лимфомой Ходжкина на отдаленные результаты заболевания.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

126 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет (средний возраст 11 лет) с верифицированной лимфомой Ходжкина были включены в исследование. Мальчиков было 70 (55,6%), девочек — 56 (44,4%), соотношение по полу 1,25:1. Преобладающими были гистологические варианты нодулярного склероза (81 пациент или 64,3%) и смешанно-клеточный тип (27 или 21,4%). Основную часть больных составили пациенты с II (46 или 36,4%) и III (55 или 43,7%) стадиями заболевания. У трети (41 или 32,5%) выявлены симптомы интоксикации, у половины (64 пациента или 50,8%) — биологическая активность опухолевого процесса. 83 (65,9%) ребенка на момент обследования и диагностики имели 5 и более вовлеченных в злокачественный процесс зон, более половины (68 или 54%) — массивное опухолевое поражение (табл. 1).

Определение объема опухолевого поражения проводилось по следующей формуле [3]:

$V = -4,3 + 8,3 \times IPI^2 + 22,7 \times [\text{число зон поражения} (+3 \text{ при наличии «bulky»}]$ , где  $V$  — volume-объем опухолевой массы, IPI — International Prognostic Score — международный прогностический индекс (арифметическая сумма следующих прогностических факторов: содержание альбумина в сыворотке крови (40 г/л и меньше), гемоглобина (105 г/л и меньше), мужской пол, возраст (45 лет и младше), IV стадия заболевания соответственно классификации Ann Arbor, уровень лейкоцитов ( $15 \times 10^9/\text{л}$  и выше), лимфоцитов (8% и меньше)) [7].

Средний относительный объем опухолевого поражения составил  $129,4 \text{ см}^3/\text{м}^2$  (диапазон значений  $7,0\text{--}609,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$ ). Стандартное распределение при этом было  $100,9 \text{ см}^3/\text{м}^2$  (рис. 1).

Все дети получали лечение по риск-адаптированным программам (DAL-HD — 81 больной и СПбЛХ-05 — 45 пациентов), включающим индуктивную полихимиотерапию (ПХТ) и консолидирующее облучение. Число циклов ПХТ определялось группой риска, при этом в 1-й группе (благоприятной) проводилось 2 цикла, во 2-й (промежуточной) — 4 и в 3-й группе (неблагоприятной) — 6 циклов ПХТ. Для индукции ремиссии в программе

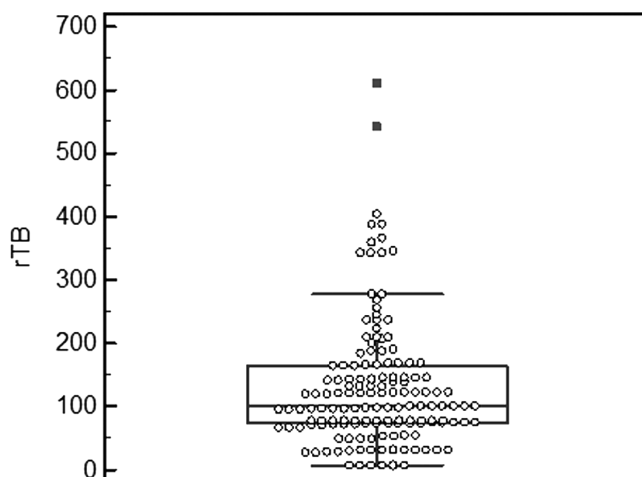


Рис. 1. Среднее значение и количественные границы объема опухолевого поражения в группе больных. rTB — relative tumor bulky (относительный опухолевый объем)

DAL-HD были использованы схемы ОРРА/ОЕРА и COPP. При стратификации на группы риска учитывались только стадия заболевания и общие симптомы [9, 12, 13]. В качестве схем индуктивной полихимио-

Таблица 1

Характеристика детей с ЛХ (n=126)

| Характеристика                     |                         | Количество больных |      |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------|------|
|                                    |                         | абс.               | %    |
| Возраст                            | младше 10 лет           | 44                 | 34,9 |
|                                    | 10 лет и старше         | 82                 | 65,1 |
| Пол                                | мужской                 | 70                 | 55,6 |
|                                    | женский                 | 56                 | 44,4 |
| Стадия                             | I                       | 7                  | 5,6  |
|                                    | II                      | 46                 | 36,4 |
|                                    | III                     | 55                 | 43,7 |
|                                    | IV                      | 18                 | 14,3 |
| В-симптомы                         | есть (B)                | 41                 | 32,5 |
|                                    | нет (A)                 | 85                 | 67,5 |
| «b»-симптомы                       | есть (b)                | 64                 | 50,8 |
|                                    | нет (a)                 | 62                 | 49,2 |
| Морфологический вариант            | лимфоидное преобладание | 13                 | 10,3 |
|                                    | нодулярный склероз      | 81                 | 64,3 |
|                                    | смешанно-клеточный      | 27                 | 21,4 |
|                                    | не определен            | 5                  | 4,0  |
| Число пораженных лимфатических зон | менее 5                 | 43                 | 34,1 |
|                                    | 5 и более               | 83                 | 65,9 |
| «Bulky disease»*                   | есть                    | 68                 | 54   |
|                                    | нет                     | 58                 | 46   |

\* — массивное поражение с размерами конгломерата лимфатических узлов более 5 см и/или распространенное поражение внутригрудных лимфатических узлов с медиастиноторакальным индексом (МТИ) более 0,33

терапии протокола СПбЛХ-05 были избраны комбинации VBVP и ABVD в альтернирующем режиме [1, 10, 11]. В группу с благоприятным прогнозом было стратифицировано 58 больных (46%), с промежуточным прогнозом — 50 (39,7%) и с неблагоприятным прогнозом — 18 пациентов (14,3%).

Использование ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic — операционная характеристика приемника) позволило выявить критические (пороговые) параметры, превышение которых значимо ухудшало прогноз заболевания [22], при этом применен статистический пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0. Эффективность диагностической модели оценивалась с подсчетом площади под ROC-кривыми (AUC — Area Under Curve). Выживаемость анализировалась по методу Каплана–Мейера, при этом рассчитаны показатели безрецидивной (DFS — disease-free survival) и общей (OS — overall survival) выживаемости. С помощью log-rank теста проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах; различия считались статистически достоверными при значении  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая 5-летняя выживаемость больных составила 91% (89–93%), безрецидивная — 88% (85–91%) (рис. 2).

Пороговым значением объема опухолевого поражения, существенно ухудшающим прогноз заболевания, оказался объем  $122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$  (рис. 3).

Ниже представлена таблица 2, показывающая информативность параметра опухолевого поражения, которая оказалась достаточно высокой: AUC составила 0,790 (SE 0,0678), уровень достоверности  $<0,0001$ .

Общая выживаемость в когорте пациентов с данным объемом и выше составила 69,6%, при объеме опухоли менее  $122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$  выживаемость была 97,2% ( $p=0,00002$ ) (рис. 4).

Впервые предположение о значимом влиянии на прогноз объема опухолевого поражения высказали L. Specht и соавт. (1985, 1986, 1988, 1989, 1990),

Таблица 2

Статистические параметры, рассчитанные для информативности относительного объема опухолевого поражения в оценке прогностического влияния параметра

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| AUC                        | 0,790       |
| Стандартная ошибка         | 0,0678      |
| 95% доверительный интервал | 0,715–0,852 |
| Z-статистика               | 4,272       |
| p                          | $<0,0001$   |

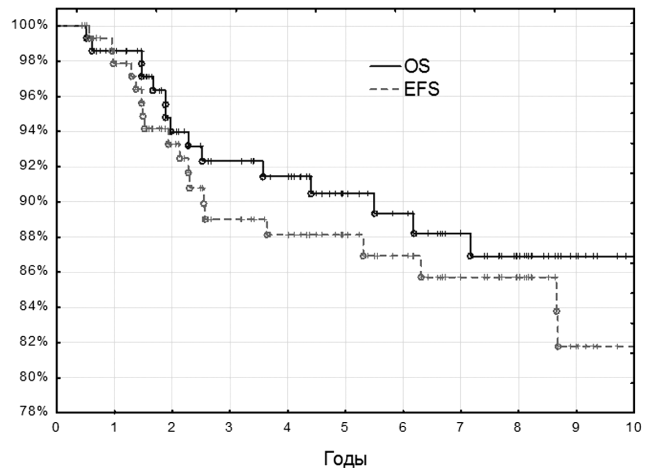


Рис. 2. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов

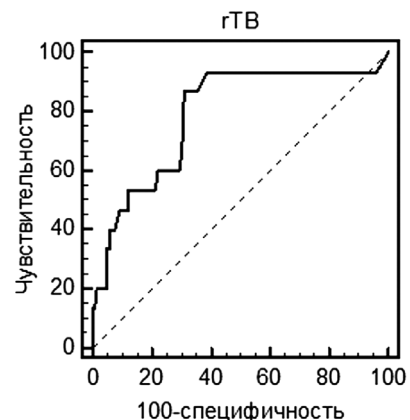


Рис. 3. ROC-кривая для оценки прогностической силы объема опухолевой массы в группе больных от 0 до 14 лет (чувствительность — 86,7%, специфичность — 68,9%, критическое значение объема опухолевой массы —  $122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$ )

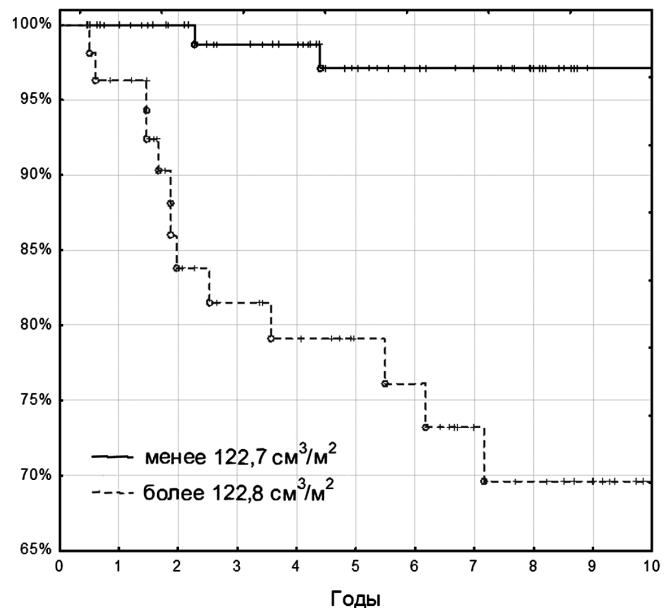


Рис. 4. Общая выживаемость больных в зависимости от объема опухолевой массы ( $p=0,00002$ )

которые использовали в своих исследованиях для измерения всего объема физикальные методы с целью оценки периферических лимфатических узлов, рентгенограмму грудной клетки для выявления вовлечения в процесс внутригрудных лимфатических узлов и нижнюю непрямую лимфографию для анализа состояния забрюшинных лимфатических узлов [14–20]. Данная техника исследования была сложна для клинического применения и обладала долей субъективизма. Однако авторами было доказано, что влияние на прогноз даже приблизительных значений объема опухолевого поражения значимо выше, чем других клинических или лабораторных параметров, большинство которых так или иначе коррелировали с исследуемым фактором. Кроме того, высказано предположение о неоднородности опухоли и существенном влиянии только неопластического компонента по сравнению с общим объемом, состоящим из опухолевого и реактивного компонентов, и о значимой роли межклеточных связей и факторов. К сожалению, данные исследования не были удостоены внимания ученых и клиницистов, т. к. расчеты были достаточно сложны и не точны.

Спустя 20 лет к вопросу о влиянии относительного объема опухолевого поражения на показатели выживаемости вернулись Р. G. Goobi и соавт. (2001), когда в диагностический алгоритм вошло обязательное использование КТ [6]. Согласно предложенной ими технике объем опухоли представлял собой сумму объемов всех поражений, обнаруженных при сканировании (с учетом толщины среза), при этом все здоровые структуры, расположенные внутри и вне опухоли (сосуды, нервные стволы), исключались из вычисления. Приблизенными были лишь значения опухолевого поражения костного мозга. Объемы, полученные таким образом, соотносились с площадью поверхности пациента и выражались в  $\text{см}^3/\text{м}^2$ . Данная методика оказалась наиболее приемлемой, т. к. давала более точные значения и позволяла проводить вычисления ретроспективно, используя даже пленочные носители и цифровые изображения магнитных записей.

Таким образом, вычисление относительного объема опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина признано наиболее простым и значимым параметром, который можно использовать в повседневной клинической практике с целью оценки прогноза заболевания и стратификации пациентов на группы риска. В исследовании Р. G. Goobi и соавт. (2000) были построены следующие многофакторные прогностические модели, расположившиеся в порядке убывания их значимости: влияние относительного объема опухолевого поражения и числа зон поражения на выживаемость, сво-

бодную от неудач лечения; влияние относительного объема опухолевого поражения, числа зон поражения и гистологического варианта на безрецидивную выживаемость; влияние возраста, относительного объема опухолевого поражения, клинической стадии и исходного статуса больного на общую выживаемость; влияние относительного объема опухолевого поражения, возраста и числа вовлеченных зон на достижение полной ремиссии, продолжавшейся как минимум год [4]. Кроме того, было доказано, что обозначенный параметр имеет даже большее предиктивное значение, чем такие известные прогностические модели и индексы, как международный прогностический индекс [7], индекс Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеригна (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) [21] и модели, взятые из международной базы данных по лимфоме Ходжкина [5]. Частичная корреляция была обнаружена между показателями выживаемости и возрастом больного, стадией, наличием общих симптомов, гистологическим вариантом, числом зон поражения, уровнями гемоглобина, альбумина, СОЭ, ЛДГ и  $\beta 2$ -микроглобулина, но влияние этих параметров значительно уменьшалось при добавлении в многофакторный анализ значения объема опухолевого поражения. Была очевидной тенденция падения этого влияния с возрастом больного, что объяснено снижением у взрослых и пожилых иммунологической реактивности организма и меньшим взаимодействием между неопластическими, воспалительными и стромальными клетками. Этим же объясняется преобладание у лиц старшего возраста морфологического варианта лимфоидного истощения и меньшего объема поражения, хотя абсолютная концентрация опухолевых клеток в некоторых случаях даже выше.

## ВЫВОДЫ

Относительный объем опухолевого поражения является величиной, значимо снижающей показатели выживаемости у детей с лимфомой Ходжкина. Мнение о взаимосвязи клинических и лабораторных параметров со степенью «саркоматозного насыщения» или объемом опухоли, как конечного результата иммунологических расстройств, представляется наиболее перспективным направлением изучения лимфомы Ходжкина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. СПб.: Гиппократ; 2009.
2. Baker K.S., Gordon B.G., Gross T.G., Abromowitch M.A., Lyden E.R., Lynch J.C. et al. Autologous he-

- matopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 825–31.
3. Gobbi P.G., Bergonzi M., Bassi E., Merli F., Coriani C., Stelitano K. et al. Tumor burden in Hodgkin's lymphoma can be reliably estimated from a few staging parameters. *Oncology reports.* 2012; 28: 815–20.
  4. Gobbi P.G., Broglia C., Giulio G. et al. The clinical value of tumor burden at diagnosis in Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2000; 101: 1824–34.
  5. Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E. et al. Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodgkin's Disease (IDHD). *Haematologica.* 1994; 79: 241–55.
  6. Gobbi P.G., Ghirardelli M.L., Solcia M. et al. Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1388–94.
  7. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–14.
  8. Horning S.J. Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2007: 197–203.
  9. Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A. DAL-HD as a risk-adapted treatment of children with Hodgkin's lymphoma. *HAEMA.* 2006; 8 (1): 98–104.
  10. Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A. VBVP (Viblastine, Bleomycin, VP-16 and Prednisolone) in treatment for childhood Hodgkin's lymphoma. *HAEMA.* 2005; 8 (1): 78–82.
  11. Kulyova S.A., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study. *J. Oncol.* 2011. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/958435>.
  12. Schellong G., Pötter R., Brämswig J., Wagner W., Prott F.J., Dörffel W. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17 (12): 3736–44.
  13. Schellong G., Brämswig J.H., Hörnig-Franz I., Schwarze E.W., Pötter R., Wannenmacher M. Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB and IIA. *Ann. Oncol.* 1994; 5 (2): 113–5.
  14. Specht L. Tumor burden as the main indicator of prognostic in Hodgkin's disease. *Eur. J. Cancer.* 1992; 28: 1982–5.
  15. Specht L., Nissen N.I. Hodgkin's disease and stage. *Eur. J. Haematol.* 1989; 43: 127–35.
  16. Specht L., Nissen N.I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage III with special reference to tumour burden. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 80–7.
  17. Specht L., Nissen N.I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 359–67.
  18. Specht L., Nissen N.I. Prognostic significance of tumour burden in Hodgkin's disease PS I and II. *Scand. J. Haematol.* 1986; 36: 367–75.
  19. Specht L., Nordentoft A.M., Cold S. et al. Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer.* 1988; 61: 1719–27.
  20. Specht L., Lauritzen A.F., Nordentoft A.M. et al. Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group. *Cancer.* 1990; 65: 2594–601.
  21. Straus D.J., Gaynor J.J., Myers J. et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially non-cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 1990; 7: 1173–86.
  22. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin. Chemistry.* 1993; 39: 561–77.

## REFERENCES

1. Kolygin B.A., Kulyova S.A. Diagnostika i lechenie limfomy Khodzhkina. [Diagnostics and treatment for Hodgkin's lymphoma]. SPb.: Gippokrat, 2009. (in Russian).
2. Baker K.S., Gordon B.G., Gross T.G., Abromowitch M.A., Lyden E.R., Lynch J.C., et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 825–31.
3. Gobbi P.G., Bergonzi M., Bassi E., Merli F., Coriani C., Stelitano K., et al. Tumor burden in Hodgkin's lymphoma can be reliably estimated from a few staging parameters. *Oncology reports.* 2012; 28: 815–20.
4. Gobbi P.G., Broglia C., Giulio G. et al. The clinical value of tumor burden at diagnosis in Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2000; 101: 1824–34.
5. Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E. et al. Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodg-

- kin's Disease (IDHD). *Haematologica*. 1994; 79: 241–55.
6. Gobbi P.G., Ghirardelli M.L., Solcia M. et al. Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1388–94.
  7. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–14.
  8. Horning S.J. Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2007: 197–203.
  9. Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A. DAL-HD as a risk-adapted treatment of children with Hodgkin's lymphoma. *HAEMA*. 2006; 8 (1): 98–104.
  10. Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A. VBVP (Viblastine, Bleomycin, VP-16 and Prednisolone) in treatment for childhood Hodgkin's lymphoma. *HAEMA*. 2005; 8 (1): 78–82.
  11. Kulyova S.A., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study. *J. Oncol.* 2011. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/958435>.
  12. Schellong G., Pötter R., Brämswig J., Wagner W., Prott F.J., Dörffel W. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17 (12): 3736–44.
  13. Schellong G., Brämswig J.H., Hörnig-Franz I., Schwarze E.W., Pötter R., Wannenmacher M. Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB and IIA. *Ann. Oncol.* 1994; 5 (2): 113–5.
  14. Specht L. Tumor burden as the main indicator of prognostic in Hodgkin's disease. *Eur. J. Cancer*. 1992; 28: 1982–5.
  15. Specht L., Nissen N.I. Hodgkin's disease and stage. *Eur. J. Haematol.* 1989; 43: 127–35.
  16. Specht L., Nissen N.I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage III with special reference to tumour burden. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 80–7.
  17. Specht L., Nissen N.I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 359–67.
  18. Specht L., Nissen N.I. Prognostic significance of tumour burden in Hodgkin's disease PS I and II. *Scand. J. Haematol.* 1986; 36: 367–75.
  19. Specht L., Nordentoft A.M., Cold S. et al. Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer*. 1988; 61: 1719–27.
  20. Specht L., Lauritzen A.F., Nordentoft A.M. et al. Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group. *Cancer*. 1990; 65: 2594–601.
  21. Straus D.J., Gaynor J.J., Myers J. et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially non-cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 1990; 7: 1173–86.
  22. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin. Chemistry*. 1993; 39: 561–77.

#### ◆ Информация об авторах

*Кулева Светлана Александровна* — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Карицкий Андрей Петрович* — канд. мед. наук, главный врач ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Иванова Светлана Вячеславовна* — детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Kulyova Svetlana Aleksandrovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Karitsky Andrei Petrovich* — MD, PhD, Head. Hospital. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Ivanova Svetlana Viacheslavovna* — Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

УДК: 616.92/93-053.2:578.825.13  
DOI: 10.17816/PED6419-22

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА У ДЕТЕЙ

© Н. О. Постаногова<sup>1</sup>, Л. В. Софронова<sup>1</sup>, Ф. Р. Милякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБУ Пермского края «Городская детская клиническая поликлиника № 6»

**Резюме.** В статье содержатся результаты наблюдений за 54 детьми в возрасте от 1 до 6 лет с инфекционным мононуклеозом (ИМ). Проведена оценка клинических и лабораторных данных с учетом этиологического фактора заболевания. В зависимости от этиологии выделено 3 группы пациентов: 18 с вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)-ассоциированным ИМ, 18 с ИМ, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), и 18 с мононуклеозом смешанной этиологии (ВЭБ+ЦМВИ). Все дети получали антибиотикотерапию (цефалоспорины третьего поколения), иммуностимулирующие препараты в возрастной дозировке (рекомбинантный интерферон-альфа-2b) и симптоматическое лечение. Верификация возбудителей осуществлялась методом иммуноферментного анализа, определялись отдельно специфические иммуноглобулины М и G к антигенам ВЭБ и ЦМВИ. Заболевание у всех детей сопровождалось лихорадкой, тонзиллитом, лимфаденопатией, увеличением печени и селезенки. Изучение лабораторных особенностей проводилось на момент поступления в стационар и на 11-й день госпитализации. Интоксикация при ВЭБ-ИМ встречалась достоверно чаще, чем при ЦМВИ-ИМ ( $p=0,018$ ). Пастозность лица отмечалась при смешанном ИМ значимо чаще, нежели при моноэтиологических вариантах (в сравнении с ВЭБ-ИМ —  $p=0,03$ , с ЦМВИ-ИМ —  $p=0,001$ ). Спленомегалия при ВЭБ+ЦМВИ-ИМ встречалась чаще по сравнению с ВЭБ-ИМ ( $p=0,01$ ) и ЦМВИ-ИМ ( $p=0,02$ ). Более значимые уровни нейтропении и лимфомоноцитоза имели место при ВЭБ-ИМ. Лейкоцитоз и увеличенная СОЭ были более выражены при ЦМВИ-ИМ. Показатели аминотрансфераз возрастали более значимо при ВЭБ+ЦМВИ-ИМ (в сравнении с ВЭБ-ИМ  $p=0,04$ , с ЦМВИ-ИМ —  $p=0,05$ ). На 11-й день госпитализации при ВЭБ-ИМ в сравнении с ЦМВИ-ИМ сохранялись более выраженными нейтропения и моноцитоз ( $p=0,04$  и  $p=0,05$  соответственно), а неспецифические изменения лабораторных показателей (лейкоцитоз, увеличенная СОЭ) — при ЦМВИ-ИМ ( $p=0,05$  и  $p=0,04$  соответственно).

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз; дети; ВЭБ-инфекция; цитомегаловирусная инфекция; герпес-вирусы.

## CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS DEPENDING ON THE ETIOLOGICAL FACTOR IN CHILDREN

© N. O. Postanogova<sup>1</sup>, L. V. Sofronova<sup>1</sup>, F. R. Milyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E. A. Vagner, Russia;

<sup>2</sup>City Children's Clinical Hospital N 6, Perm, Russia

**Abstract.** The article contains the results of observations in 54 children aged 1 to 6 years with infectious mononucleosis. The evaluated of clinical and laboratory data with consideration of the etiological factor of the disease. Depending on the etiology there are 3 groups of patients: 18 with EBV-associated IM, 18 with CMV IM and 18 with mixed etiology mononucleosis (EBV+CMV). All children received antibiotic therapy (cephalosporin of third generation), immunostimulatory drugs, in a dosage of age (recombinant interferon Alfa-2b) and symptomatic treatment. Verification of pathogens was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay, were determined separately specific immunoglobulins M and G antibodies to EBV antigens and CMV. Disease in all children was accompanied by fever, tonsillitis, lymphadenopathy, enlarged liver and spleen. A laboratory study of characteristics was carried out at the time of admission and on day 11 of hospitalization. Intoxication with EBV IM were significantly more common than with CMV IM ( $p=0,018$ ). The pasty face was noted when mixed IM significantly more frequently than when monoethylamine versions (in comparison with EBV-IM  $p=0,03$ , with CMV IM —  $p=0,001$ ). Splenomegaly in EBV+CMV IM more often met in comparison with EBV-IM ( $p=0,01$ ) and CMV-IM ( $p=0,02$ ). More significant levels of neutropenia and limfomonotsitozis occurred during the EBV-IM. Leukocytosis and increased ESR were more pronounced with CMV IM. Indicators of aminotransferases increased more significantly if EBV IM+CMV IM (in comparison with EBV IM  $p=0,04$ , with CMV IM  $p=0,05$ ). On 11th day of hospitalization when the EBV IM in comparison with CMV IM remained more pronounced neutropenia and monocytosis ( $p=0,04$  and  $p=0,05$  respectively), nonspecific changes in laboratory indicators (leucocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate) — CMV IM ( $p=0,05$  and  $p=0,04$  respectively).

**Key words:** infectious mononucleosis; children; EBV-infection; cytomegalovirus infection; herpes viruses.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — полиэтиологическое заболевание, вызываемое различными лимфотропными агентами, в основном вирусами герпеса. Масштабы распространения герпетической инфекции, наличие стертых и атипичных форм, формирование иммунодефицитных состояний определяют актуальность изучения ИМ [1, 2].

*Цель исследования* — изучить клинические и лабораторные особенности ИМ у детей дошкольного возраста в зависимости от этиологического фактора.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано течение заболевания у 54 пациентов, находившихся на лечении по поводу ИМ в инфекционном отделении ДГКБ № 3 города Перми. В зависимости от этиологического фактора выделено 3 группы пациентов: 18 с вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)-ассоциированным ИМ, 18 с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) ассоциированным ИМ и 18 с мононуклеозом смешанной этиологии (ВЭБ+ЦМВИ). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести заболевания. Все дети получали антибиотикотерапию (цефалоспорины третьего поколения), иммуностимулирующие препараты в возрастной дозировке (рекомбинантный интерферон-альфа-2b) и симптоматическое лечение.

Верификация возбудителей осуществлялась методом иммуноферментного анализа, определялись раздельно специфические иммуноглобулины М и G к антигенам ВЭБ и ЦМВИ.

Полученные данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (LQ; UQ); сравнение долей проводилось с помощью критерия  $\chi^2$ ; сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Манна–Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний койко-день нахождения ребенка в стационаре составил 14 (12; 15) дней. Наиболее характерные клинические проявления заболевания представлены на рисунке 1.

У всех детей отмечались заложенность носа, лимфоаденопатия, гепатомегалия.

Интоксикация при ЦМВИ-ИМ встречалась достоверно реже, чем при ВЭБ-ИМ ( $p=0,018$ ) и смешанном ИМ ( $p=0,004$ ). При смешанном ИМ достоверно чаще встречались в сравнении с ИМ другой этиологии пастозность (в сравнении с ВЭБ-ИМ —  $p=0,003$ , с ЦМВИ-ИМ —  $p=0,001$ ), спленомегалия (для ВЭБ-ИМ —  $p=0,01$ , для ЦМВИ-ИМ —  $p=0,02$ ).

Показатели общего анализа крови в день поступления в стационар представлены в таблице 1.

Таблица 1

Особенности лабораторных показателей при ИМ различной этиологии на момент госпитализации

| Лабораторные показатели        | ВЭБ-ИМ              | ЦМВИ-ИМ           | ВЭБ+ЦМВИ-ИМ     |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| Лейкоциты ( $\times 10^9$ г/л) | 11,1<br>(9,1; 17,1) | 14<br>(8; 19)     | 12<br>(8; 17)   |
| Палочкоядерные нейтрофилы (%)  | 3<br>(2,5; 7,5)     | 4,5<br>(2,5; 9,5) | 5,5<br>(4; 8,5) |
| Сегментоядерные нейтрофилы (%) | 29<br>(24; 35)      | 31<br>(20; 40)    | 37<br>(29; 49)  |
| Лимфоциты (%)                  | 53<br>(40; 56)      | 45<br>(27; 57)    | 43<br>(34; 54)  |
| Моноциты (%)                   | 12<br>(8; 14)       | 6<br>(3; 8)       | 8<br>(6; 12)    |
| Вироциты (%)                   | 4<br>(0; 9)         | 6<br>(2; 14)      | 7<br>(2; 18)    |
| СОЭ (мм/ч)                     | 9<br>(7; 26)        | 21<br>(14; 36)    | 14<br>(9; 22)   |

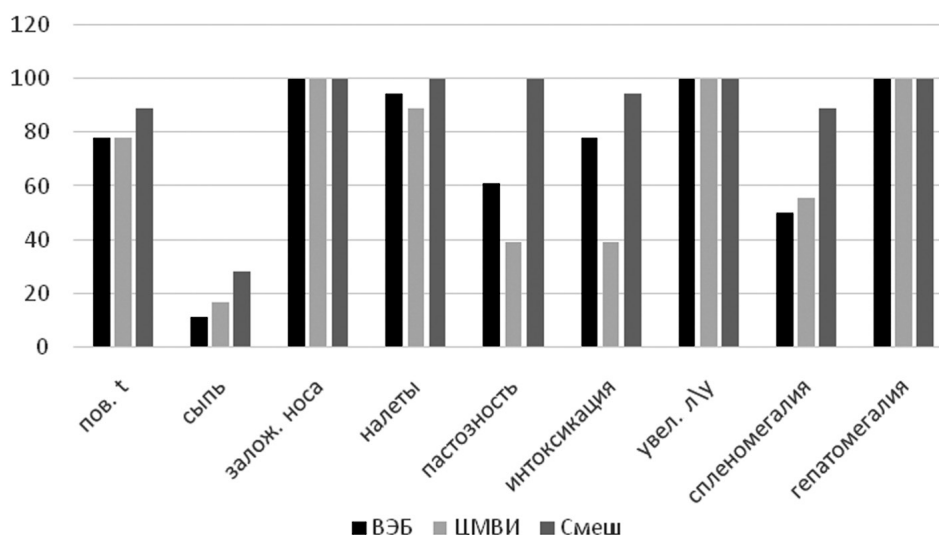


Рис. 1. Частота встречаемости клинических симптомов у детей (n = 54)

Таблица 2

Степень выраженности синдрома цитоллиза при ИМ различной этиологии на момент госпитализации (n=54)

| Степень активности            | ВЭБ-ИМ | ЦМВИ-ИМ | ВЭБ+ЦМВИ-ИМ |
|-------------------------------|--------|---------|-------------|
| Минимальная<br>(1,5–2 нормы)  | 14     | 4       | 5           |
| Умеренная<br>(5–10 норм)      | 1      | 0       | 7           |
| Выраженная<br>(более 10 норм) | 0      | 1       | 3           |

При ВЭБ-ИМ степень нейтропении, лимфомоноцитоза была более выражена. При ЦМВИ-ИМ отмечался более выраженный лейкоцитоз, увеличенная СОЭ, однако различия статистически недостоверны.

Анемия легкой степени встречалась у 11 (20%) детей. Степень выраженности синдрома цитоллиза при поступлении представлена в таблице 2.

При ВЭБ-ИМ синдром цитоллиза встречался чаще, чем при ЦМВИ-ИМ ( $p=0,001$ ). Для ИМ смешанной этиологии характерен более значимый рост аминотрансфераз (в сравнении с ВЭБ-ИМ —  $p=0,04$ , с ЦМВИ-ИМ —  $p=0,05$ ).

Повторное исследование проведено на 11-й день госпитализации, степень вариабельности в первой группе (9; 11) дней, во второй (10; 11) дней, в третьей (9; 11,5) дней. К этому моменту у всех детей отмечалось удовлетворительное состояние, отсутствие клинических проявлений заболевания.

Особенности лабораторных показателей в общем анализе крови на 11-й день госпитализации представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, при повторном исследовании крови при ВЭБ-ИМ нейтропения, моноцитоз были более выражены в сравнении с ЦМВИ-ИМ ( $p=0,04$  и  $p=0,05$  соответственно). Более значимые показатели уровня лейкоцитов и изменение СОЭ имели место при ЦМВИ-ИМ в сравнении с ВЭБ-ИМ ( $p=0,05$  и  $p=0,04$  соответственно).

Анемия встречалась у четверых детей. Трансаминаземия на момент повторного лабораторного исследования встречалась у девяти детей (у четырех при ВЭБ-ИМ, у одного при ЦМВИ-ИМ, у четырех при смешанном ИМ), степень активности цитоллиза при этом не превышала двух норм.

### ВЫВОДЫ

1. При ЦМВИ-ИМ в сравнении с ВЭБ-ИМ реже встречалась интоксикация.
2. При ВЭБ-ИМ и ИМ смешанной этиологии отмечался более выраженный синдром цитоллиза.
3. На момент выписки из стационара у детей с ЦМВИ-ИМ и ИМ смешанной этиологии сохранялись неспецифические воспалительные изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, увеличенная СОЭ).
4. На 11-й день госпитализации моноцитоз и нейтропения были более выражены при ВЭБ-ИМ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования иммунодефицитов в детском возрасте. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007; 6: 34–8.
2. Овчинникова Л.К., Овчинникова Е.А. Герпетическая инфекция – одна из самых распространенных в мире. Российские аптеки. 2008; 20: 34–8.

Таблица 3

Особенности лабораторных показателей на 11-й день госпитализации в зависимости от этиологии (n=54)

| Лабораторные показатели           | ВЭБ-ИМ         | ЦМВИ-ИМ        | ВЭБ+ЦМВИ-ИМ    |
|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Лейкоциты<br>( $\times 10^9$ г/л) | 8<br>(6; 11)   | 12<br>(10; 16) | 13<br>(11; 18) |
| Палочкоядерные<br>нейтрофилы (%)  | 2<br>(2; 4)    | 5<br>(2; 7)    | 6<br>(4; 8,5)  |
| Сегментоядерные<br>нейтрофилы (%) | 25<br>(22; 37) | 35<br>(28; 41) | 31<br>(25; 40) |
| Лимфоциты (%)                     | 62 (50; 70)    | 56 (45; 51)    | 55 (40; 60)    |
| Моноциты (%)                      | 9 (6; 11)      | 5 (3; 9)       | 10 (8; 12)     |
| Вироциты (%)                      | 0 (0; 0)       | 0,5 (0; 7)     | 0 (0; 10)      |
| СОЭ<br>(мм/ч)                     | 7 (3; 12)      | 21 (15; 27)    | 25 (20; 36)    |

## REFERENCES

1. Bokovoy A.G. Gerpeticheskie infektsii kak vedushchiy faktor formirovaniya immunodefitsitov v detskom vozraste. [Herpetic infections as immunodeficiency forming leading factor in children]. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2007; 6: 34–38. (in Russian).
2. Ovchinnikova L.K., Ovchinnikova E.A. Gerpeticheskaya infektsiya — odna iz samykh rassprostranennykh v mire. [Herpetic infection — one of the most widespread ones in the world]. Rossiyskie apteki. 2008; 20: 34–38. (in Russian).

## ◆ Информация об авторах

*Постаногова Нина Олеговна* — аспирант. Кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования. ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. E-mail: nina40000@yandex.ru.

*Софронова Людмила Васильевна* — д-р мед. наук, профессор. Кафедра педиатрии факультета дополнительного профессионального образования. ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. E-mail: pediater-17@mail.ru.

*Милякова Фердауса Равхатовна* — аспирант. ГБУ Пермского края «Городская Детская Клиническая Поликлиника № 6». 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 109. E-mail: nina40000@yandex.ru.

*Postanogova Nina Olegovna* — Postgraduate Student. Department of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education. Perm State Medical University named after Academician E.A. Vagner. 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia. E-mail: nina40000@yandex.ru.

*Sofronova Lyudmila Vasil'evna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education. Perm State Medical University named after Academician E.A. Vagner. 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia. E-mail: pediater-17@mail.ru.

*Milyakova Ferdausa Ravkhatovna* — Postgraduate Student. City Children's Clinical Hospital N 6. 109, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia. E-mail: nina40000@yandex.ru.

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СЛУЧАЕВ ГЕПАТИТА Е В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

© Х.Д. Перадзе

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

**Резюме.** Гепатит Е — зоонозное заболевание, получившее нозологическую самостоятельность двадцать лет назад, когда российским ученым, профессором М.С. Балаяном был выявлен возбудитель (вирус гепатита Е). Считалось, что заболевание может протекать только в острой форме и актуально только для регионов с тропическим и субтропическим климатом. Разработка и внедрение в практику научных исследований современных методов детекции антител к возбудителю изменили представление о глобальной распространенности данной инфекции и поставили под сомнение невозможность трансформации в хроническую форму. Целью нашего исследования было проведение ретроспективного анализа госпитальных случаев острого желтушного гепатита Е в г. Санкт-Петербурге. Этиологическая принадлежность к гепатиту Е подтверждалась обнаружением в сыворотке крови больных специфического маркера инфицирования вирусом гепатита Е — анти-ВГЕ. При анализе архивной документации за 2000–2014 гг. больных, госпитализированных в клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина с установленным диагнозом «острый гепатит Е», выявлено 15 человек, что свидетельствует о наличии больных острым гепатитом Е среди госпитализированных в инфекционные стационары города Санкт-Петербург, который не является эндемичным по данному заболеванию. Наличие случаев заболевания у коренных жителей города, на протяжении последних лет не выезжающих за его пределы, свидетельствует о существовании «аутохтонного» гепатита Е.

**Ключевые слова:** гепатит Е; Санкт-Петербург; госпитальные случаи.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF CASES OF HEPATITIS E IN ST. PETERSBURG

© Kh. D. Peradze

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** Hepatitis E — zoonotic disease that has received a nosological independence twenty years ago, when Russian scientist, Professor M.S. Balayan, identified the pathogen (hepatitis E). It was believed that the disease can manifest itself only in the acute form, and occur only in regions with subtropical and tropical climate conditions. The development and introduction of practicing of modern scientific research methods for detecting antibodies to activator change, to view the global prevalence of infection and present doubts on inabilities of transformation into a chronic form. The purpose of our research was to conduct a retrospective analysis of hospital cases of acute jaundice hepatitis E in St. Petersburg. Etiologic accessory to hepatitis E implemented by discovery in serum of patients a specific marker of infection hepatitis E- an anti-HEV. In the analysis of archive documentation for 2000–2014 from the patients which were hospitalized in the Clinical Infectious Diseases Hospital by S.P. Botkin only 15 patients were diagnosed with “acute hepatitis E”. Which indicates the presence of patients with acute hepatitis E infection among hospitalized in hospitals of the city of St. Petersburg are not endemic for this disease. The presence of cases of disease of the indigenous inhabitants of the city during the past years, which isn't going beyond its limits, indicates the existence of “autochthonous” hepatitis E.

**Key words:** hepatitis E; St. Petersburg; hospital cases.

### ВВЕДЕНИЕ

Гепатит Е относится к группе вирусных гепатитов с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Вирус гепатита Е был выявлен в 1981 году в результате опыта самозаражения, проведенного М.С. Балаяном. Материалом для заражения служил пул фекальных экстрактов собранных от военнослужащих, воевавших в Афганистане и болеющих гепатитом неизвестной этиологии. Исследование при помощи электронной микроскопии образцов, полученных в процессе этого эксперимента, позволило

обнаружить и охарактеризовать вирусные частицы. Они были обозначены как «вирус гепатита Е», и доказана их роль в возникновении инфекции [1, 2].

В последующие годы ученые различных стран считали, что гепатит Е является антропонозом и актуален только для регионов и стран с тропическим и субтропическим климатом. В литературе описаны крупные вспышки, в том числе водные, в Индии, Бирме, Непале, Алжире, Ливии, Республике Кот-д'Ивуар, Нигерии, Сомали, Восточном Судане, Гамбии, Иордании, Мексике. На территории СССР

гепатит Е регистрировали в среднеазиатском регионе: Узбекистане, Туркмении и Кыргызстане. Так, территории, прилегающие к бассейну реки Аму-Дарья, относили к гиперэндемичным регионам по данному заболеванию [5–10]. Гепатит Е изначально был описан как острое заболевание, особенно тяжело протекающее у беременных во втором и третьем триместре (фульминантный гепатит с летальным исходом матери и ребенка) [1, 3].

Разработка и внедрение в практику научных исследований высокочувствительных и специфичных методов детекции антител к вирусу гепатита Е (анти-ВГЕ) изменило представление о распространении этой инфекции в мире. Описаны случаи гепатита Е в неэндемичных районах, например в европейских странах: Италии, Испании, Нидерландах, Англии, Швеции и Германии [4–8]. Исследования сывороток крови, собранных у «здоровых» лиц, проживающих в этих странах установили, что 1,5–3,0 % населения имеют антитела к вирусу гепатита Е (анти-ВГЕ) [9–11]. Эти данные позволили поставить несколько вопросов:

- Почему, уровень регистрации острых, желтушных случаев гепатита Е низкий, а частота выявления анти-ВГЕ значительна?
- Как часто происходит завоз ВГЕ из эндемичных в неэндемичные регионы, в том числе в крупные мегаполисы, расположенные на их территориях?

**Цель работы:** провести ретроспективный (2000–2014 гг.) клинко-эпидемиологический анализ случаев острого желтушного гепатита Е в г. Санкт-Петербурге.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ госпитальных историй болезней пациентов, которые находились на лечении в клинической инфекционной больнице им. С. П. Боткина в г. Санкт-Петербурге с диагнозом гепатит Е (2000–2014 гг.).

Диагноз острого гепатита устанавливали на основании общепринятых клинко-эпидемиологических критериев, подтвержденных результатами биохимического исследования (уровень билирубина, активность АлАТ, АсАТ) и данных объективного осмотра. Степень тяжести заболевания определялась с учетом выраженности синдрома интоксикации и желтухи.

Этиологическая принадлежность к гепатиту Е осуществлялась обнаружением в сыворотке крови больных специфического маркера инфицирования вирусом гепатита Е — анти-ВГЕ (тест-системами «ДС-ИФА анти HEV-G», г. Нижний Новгород; «ВЕКТОГЕПЕ-IgG», Вектор-Бест, г. Новосибирск), при лабораторном исключении гепатитов А, В и С.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе архивной документации за 2000–2014 гг. среди больных, госпитализированных в стационар с вирусными гепатитами различной этиологии, выявлено 15 пациентов с установленным диагнозом «острый гепатит Е». Среди них: 9 мужчин и 6 женщин. Их средний возраст составил  $36 \pm 18$  лет (от 15 до 64 лет). Большинство пациентов являлись людьми молодого возраста (до 45 лет) — 7 больных. В социальной структуре заболевших преобладали работающие лица или студенты и только 18,2 % — пенсионеры.

Практически госпитализация в стационар с диагнозом гепатит Е составила один пациент в год, за исключением 2005 г., в течение которого госпитализированных было четверо.

Изучение эпидемиологического анамнеза больных установило, что восемь из них являлись мигрантами из стран с тропическим и субтропическим климатом: пять больных — из Индии, а также по одному больному из Непала, Бангладеш, 5 — из Таджикистана. Трое пациентов были жителями г. Санкт-Петербурга, причем, только один из них выезжал отдыхать на юг в город Сочи. Двое других — люди пожилого возраста, не выезжали за пределы города в последние несколько лет.

При опросе больных выявлено, что длительность инкубационного периода болезни составила  $22,1 \pm 9,8$  дней. Большинство пациентов (9 человек) переносили гепатит Е в желтушной форме, а у 6 — заболевание протекало в безжелтушной форме.

Длительность преджелтушного периода в среднем составила  $7,5 \pm 5,3$  дней (1–15 дней). В большинстве случаев (6 пациентов) данный период протекал по астеновегетативному варианту. У 6 пациентов присутствовал диспепсический синдром. У 4 больных преджелтушный период протекал по гриппоподобному варианту, и лишь двое больных предъявляли жалобы артралгического характера. На кожный зуд, который сохранялся и в периоде разгара болезни, жаловались трое пациентов. Субфебрилитет отмечен у 4 пациентов, фебрильная температура — у 3. Длительность лихорадки составляла 5–10 дней. У всех больных пальпировалась печень (от 1,5 до 3 см).

Во всех случаях заболевание протекало в форме средней тяжести. Цитолитический синдром проявлялся повышением активности АлАТ, что отмечалось у всех пациентов. В среднем уровень АлАТ составил  $1869,4 \pm 1217$  е/л (от 103 до 3758 е/л). Гипербилирубинемия регистрировалась у 10 больных до уровня  $154 \pm 117$  мкмоль/л (от 8 до 423 мкмоль/л).

Холестатический синдром проявлялся повышением в крови ГГТП у 4 больных, в среднем до  $306 \pm 182$  е/л (от 201 до 516 е/л), щелоч-

ной фосфатазы у 4, в среднем до  $280 \pm 100$  е/л (от 168 до 364 е/л).

Геморрагический синдром значительными изменениями гемограммы и протромбинового индекса у обследованных больных не отмечался.

В разгаре болезни сохранялись следующие синдромы: диспептический у троих, артралгический у одного и кожный зуд у троих пациентов.

Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика двух больных (женщины 58 и 64 лет), не выезжающих за пределы г. Санкт-Петербурга в течение нескольких лет: контакт с животными и парентеральные вмешательства отрицали, клинически болезнь характеризовалась средне-тяжелым течением с выраженным диспептическим синдромом. В одном случае наблюдалась безжелтушная форма. Уровень активности АлАТ достигал 1900–2200 ед/л.

Официальная регистрация гепатита Е в России отсутствует. Город Санкт-Петербург не является эндемичным регионом по гепатиту Е. Однако спорадические случаи гепатита Е, среди лиц, поступающих в инфекционный стационар города, встречаются. Наблюдаемое увеличение числа мигрантов, туристов и студентов из стран с тропическим и субтропическим климатом, повышают риск завоза инфекции. Наличие случаев острого гепатита Е у коренных жителей города, на протяжении последних лет не выезжающих за его пределы свидетельствует о существовании «аутохтонного», т. е. местного гепатита Е. Существование таких случаев укладывается в общепринятую на сегодняшний день концепцию о возможной его зоонозной природе обеспечивающей распространение гепатита Е.

## ВЫВОДЫ

1. Среди больных острыми вирусными гепатитами, госпитализированных в инфекционные стационары г. Санкт-Петербурга, выявляются больные острым гепатитом Е.
2. Заболевшими в большинстве случаев являются мигранты из Юго-Восточной Азии и в меньшей степени лица постоянно проживающие в г. Санкт-Петербурге и не выезжающие ранее в эндемичные регионы.
3. Клиническая картина гепатита Е характеризуется коротким продромальным периодом и средне-тяжелым течением с преобладанием манифестной формы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Быстрова Т.Н., Полянина А.В., Княгина О.Н. Характеристика гепатита Е-инфекции на территории

с умеренным климатом. Медицинский альманах. 2010; 2: 236–39.

2. Михайлов М.И., Замятина Н.А., Полещук В.Ф. Вирусный гепатит Е. Проблемы изучения. Вопросы Вирусологии. 2005; 3: 20–2.
3. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю. и др. Групповая заболеваемость гепатитом Е в г. Коврове Владимирской области. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН. Т. 26. Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицинской вирусологии». 2005: 239–45.
4. Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты. М.; 2007: 349.
5. Рахимов С.Г. Эпидемиологические особенности гепатитов А и Е в организованных воинских коллективах, дислоцированных на территории с высокой активностью эпидемического процесса. Автореф. дис... канд. мед. наук. Н. Новгород; 2005: 24.
6. Солонин С.А., Кюрегян К.К. Циркуляция вируса гепатита Е в свиноводческом хозяйстве. Мир вирусных гепатитов. 2009; 1: 26–30.
7. Фаворов М.О. Распространенность антител к вирусу гепатита Е среди грызунов в Соединенных Штатах. Журнал инфекционных болезней. 2000; 181(2): 449–55.
8. Pursell R.H., Emerson S.U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. J. Hepatol. 2008; 48: 494–503.
9. Borgen K., Herremans T. et al. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004–2006. BMC infect. Dis. 2008; 8: 61.
10. Dalton H.R., Stableforth W. et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2008; 27: 579–85.
11. Gerolami R., Moal V. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 859–60.

## REFERENCES

1. Bystrova T.N., Poljanina A.V., Knjagina O.N. Kharakteristika gepatita E-infekcii na territorii s umerennym klimatom. [Characteristics of hepatitis E – an infection in areas with a temperate climate]. Medicinskij al'manah. 2010; 2: 236–39. (in Russian).
2. Mihajlov M.I., Zamjatina N.A., Poleshchuk V.F. Virusnyj gepatit E. Problemy izucheniya. [Viral hepatitis E. The study]. Voprosy Virusologii 2005; 3: 20–2. (in Russian).
3. Mihajlov M.I., Malinnikova E.Ju. i dr. Gruppovaja zaboлеваemost' gepatitom E v g. Kovrove Vladimirskoj oblasti. [Group incidence of hepatitis E in

- Kovrov Vladimir region]. Trudy Instituta poliomieli-ta i virusnyh encefalitov im. M.P. Chumakova RAMN-T 26. Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye problemy medicinskoj virusologii» 2005: 239–45. (in Russian).
4. Mihajlov M.I., Shahgil'djan I.V., Onishhenko G.G. Enter'al'nye virusnye gepatity. [Enteric viral hepatitis]. M.; 2007: 349. (in Russian).
  5. Rahimov S.G. Epidemiologicheskie osobennosti gepatitov A i E v organizovannyh voinskih kolektivah, dislocirovannyh na territorii s vysokoj aktivnost'ju epidemicheskogo processa. [Epidemiological features of hepatitis A and E in organized military units stationed on the territory of the high activity of the epidemic process]. PhD-thesis. N. Novgorod.; 2005: 24. (in Russian).
  6. Solonin S.A., Kjuregjan K.K. Cirkuljaciya virusa gepatita E v svinovodcheskom hozyaistve. [The circulation of the hepatitis E virus in a pig farm]. Mir virusnyh gepatitov. 2009; 1: 26–30. (in Russian).
  7. Favorov M.O. Rasprostranennost' antitel k virusu gepatita E sredi gryzunov v Soedinennyh Shtatah. [The prevalence of antibodies to hepatitis E among rodents in the United States]. Zhurnal infekcionnyh boleznei. 2000; 181 (2): 449–55. (in Russian).
  8. Pursell R.H., Emerson S.U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. J. Hepatol. 2008; 48: 494–503.
  9. Borgen K., Herremans T. et al. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004–2006. BMC infect. Dis. 2008; 8: 61.
  10. Dalton H.R., Stableforth W. et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2008; 27: 579–85.
  11. Gerolami R., Moal V. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 859–60.

---

◆ Информация об авторах

*Перадзе Хатуна Джемалиевна* — канд. мед. наук.  
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.  
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: doct.peradze@mail.ru.

*Peradze Khatuna Dzhemalievna* — MD, PhD,  
Associate Professor, Dept. Infections Diseases and Epidemiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University.  
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: doct.peradze@mail.ru.

## РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИАТОВ

© В. В. Востриков<sup>1</sup>, Н. О. Селизарова<sup>2</sup>, А. Ю. Григорьева<sup>2</sup>, С. Н. Прошин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

**Резюме.** Проведенные социологические исследования показывают, что средний возраст наркоманов в последние годы резко снизился с 18 до 13 лет. Зарегистрированы случаи употребления наркотиков детьми в возрасте 5–7 лет (этому способствуют их родители-наркоманы). Статистика показывает, что более 60 % наркоманов – молодые люди в возрасте от 17 до 35 лет, 20 % – дети, школьники, и только 15 % – люди старше 35 лет. Роль наследственности в формировании зависимости, прежде всего, изучали при алкоголизме, а о его значении в развитии наркомании известно не так много. Один из серьезнейших врожденных факторов риска развития наркомании – употребление матерью во время беременности психоактивных веществ (ПАВ). Самые главные факторы риска развития наркомании – генетические. Выделяют два основных генетически зависимых фактора. Первый – это генетически предопределенный высокий уровень гормона дофамина, который толкает человека на постоянный поиск новых ощущений, неудовлетворенности покоем, поиск рискованных ситуаций. Второй – это низкий уровень гормона серотонина, из-за чего депрессия в стрессовых ситуациях становится очень глубокой. Некоторые факторы, увеличивающие риски возникновения зависимость поведения будущего ребенка, могут появиться и при родах. Многие, начавшие злоупотребление в раннем возрасте, сознательно предпочитали наркотики алкоголю. То есть принятие спиртного вызывало у них отвращение из-за воспоминаний об отце-алкоголике. Однако на основе биологических характеристик пока нельзя прогнозировать вероятность наркомании и однозначно определить заранее склонность или, наоборот, устойчивость человека к наркотическому опьянению и зависимости.

**Ключевые слова:** отягощенная наследственность; алкоголизм; опийная наркомания.

## THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE FORMATION OF DEPENDENCE ON OPIATES

© V. V. Vostrikov<sup>1</sup>, N. O. Selizarova<sup>2</sup>, A. Yu. Grigor'yeva<sup>2</sup>, S. N. Proshin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** Sociological surveys show that the average age of drug users in recent years has drastically decreased from 18 years to 13 years. Among children of aged from 5 to 7 years the episodes of drug use have been reported. At the same time their parents addicts contribute to this. Statistics show that more than 60 % of drug addicts are young people aged from 17 to 35 years. More than 20 % are children, students, and only 15 % are people older than 35 years. The use by mother during pregnancy psychoactive substances (PAS) is one of the major risk factor for congenital addiction. The most important risk factors for drug abuse are genetic ones. There are two main genetically dependent factors. The first factor is genetically determined high level of the dopamine which encourage a person on a constant search for new sensations, dissatisfaction peace, and search risky situations. The second one is a low level of the hormone serotonin which results in depression in stressful situations. The stressful situations become very deep. Certain factors increase the risk of addictive behavior of offspring may appear at birth. Many people who started the abuse at early age consciously preferred drug to alcohol. That is the adoption of alcohol caused them to aversion to alcohol because of the memories of his father-alcoholic. However based on the biological characteristics while it is not so easy to predict the likelihood of addiction and clearly define in advance the tendency or, on the contrary, human resistance to drug intoxication and dependence.

**Key words:** burdened heredity; alcoholism; opiate addiction.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Как социальная проблема борьба с наркоманией находится в списке наиболее приоритетных задач общества и правительства. Минздрав России приводит данные, что около 550 тысяч россиян нахо-

дятся в наркотической зависимости. Эксперты же оценивают эту цифру в 3–4 миллиона человек [3]. По данным ФСКН в 2012 г. в России 18 млн человек (13 % населения) имели опыт употребления каких-либо наркотиков, до 3 млн делали это регулярно [9].

По заявлению ФСКН РФ, на 2014 г. рынок наркопотребления в России составляет 8 млн человек (регулярное и эпизодическое потребление) из которых активно употребляют наркотики 3 млн.

Проведенные социологические исследования показывают [5], что средний возраст наркоманов в последние годы резко снизился с 18 до 13 лет. Зарегистрированы случаи употребления наркотиков детьми в возрасте 5–7 лет (этому способствуют их родители-наркоманы). Статистика показывает, что более 60% наркоманов — молодые люди в возрасте от 17 до 35 лет, 20% — дети, школьники, и только 15% — люди старше 35 лет [3].

Роль наследственности в формировании зависимости, прежде всего, изучали при алкоголизме, а о его значении в развитии наркомании известно не так много. Исследования среди 867 пар женщин-близнецов наркоманов выявили, что конкордантность по наркомании (кокаин и марихуана) у однояйцевых близнецов выше, чем у двужайцевых [4]. Похожие результаты были получены и в исследовании среди мужчин-близнецов. Сегодня ученые пытаются найти ген, который отвечает за предрасположенность к наркомании.

Достижения нейробиологии прояснили патогенез наркомании, выявив, что удовольствие и прилив сил, играющие роль подкрепления при употреблении алкоголя и наркотиков, обусловлены их воздействием на дофаминергический путь ЦНС [5, 8], который проходит от вентральной области покрышки среднего мозга к прилежащему ядру (структура лимбической системы). При повторном употреблении наркотиков это воздействие усиливается, что и способствует формированию зависимости.

Один из серьезнейших врожденных факторов риска развития наркомании — употребление матерью во время беременности психоактивных веществ (ПАВ). Самые первые факторы риска развития наркомании — это генетические. Выделяют два основных генетически зависимых фактора [1]. Первый — это генетически предопределенный высокий уровень гормона дофамина, который толкает человека на постоянный поиск новых ощущений, неудовлетворенности покоем, поиск рискованных ситуаций. Второй — это низкий уровень гормона серотонина, из-за чего депрессия в стрессовых ситуациях становится очень глубокой. Некоторые факторы, увеличивающие риски возникновения зависимого поведения будущего ребенка, могут появиться и при родах.

Наследственность свойственна почти всем наркоманам, 85% молодых людей, лечившихся от наркомании, обнаруживают алкогольную наследственность [5]. Многие, начавшие злоупотребление

в раннем возрасте, сознательно предпочитали наркотики алкоголю, т.к. принятие спиртного вызывало у них отвращение из-за воспоминаний об отце-алкоголике. Однако на основе биологических характеристик пока нельзя прогнозировать вероятность наркомании, нельзя однозначно определить заранее склонность или, наоборот, устойчивость человека к наркотическому опьянению и зависимости.

*Цель исследования:* определение анамнестических предикторов развития зависимости от опиатов в рамках формирования заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование проводилось среди больных с синдромом зависимости от опиатов средней (второй) стадии (F 11.242) [2] и проходивших стационарное лечение. Верификация опиоидной зависимости проводилась на основании характерной клинической картины и анамнестических сведений. Оценка социальной адаптации и стрессоустойчивости проводилась на основе теста Холмса и Page [6].

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием параметрических и непараметрических методов математической статистики на базе программы Statistica 6.0 [7].

Проведено обследование 149 больных, страдающих зависимостью от опиатов. Выборка для дальнейшего анализа основывалась на возрасте первого знакомства с наркотиками (до 18 лет). Рандомизация 76 больных (51% от общего контингента обследованных больных) проводилась на основании наличия в анамнезе отягощенной наследственности по алкоголизму, в связи с чем было выделено две группы:

- 1-я группа — без отягощенной наследственности по алкоголизму (далее — не отягощены — 48 чел., 63,2%);
- 2-я группа — с отягощенной наследственностью по алкоголизму (далее — отягощены — 28 чел., 36,8%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных показал, что на момент обследования группы значимо не различались по возрасту, наличию в анамнезе ВИЧ-инфицированности и перенесенных судорожных припадков (табл. 1). Однако больные без отягощенной наследственности в 2 раза чаще переносили в анамнезе ЧМТ и в несколько большей степени — гепатит. Больные этой группы не имели в анамнезе перенесенных психотических эпизодов и в меньшей степени привлекались к уголовной ответственности.

Таблица 1

Анамнестические данные пациентов с опиоидной зависимостью

| Показатель                      |                       | Группа       |           |
|---------------------------------|-----------------------|--------------|-----------|
|                                 |                       | Не отягощены | Отягощены |
| Количество больных              |                       | 48           | 28        |
| Возраст, лет                    |                       | 27,8±0,4     | 27,1±0,8  |
| Наличие в анамнезе ВИЧ-инфекции |                       | 43,8 %       | 46,4 %    |
| Перенесенные в анамнезе         | ЧМТ                   | 41,7 %       | 21,4 %    |
|                                 | Гепатит               | 87,5 %       | 82,1 %    |
|                                 | Психотические эпизоды | 0 %          | 3,6 %     |
|                                 | Судорожные припадки   | 4,2 %        | 3,6 %     |
| Судимость                       |                       | 62,5 %       | 67,9 %    |

Таблица 2

Анамнез заболевания в выделенных группах

| Показатель                             |                       | Группа             |                 |
|----------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|
|                                        |                       | Не отягощены, n=48 | Отягощены, n=28 |
| Возраст первого употребления наркотика |                       | 15,5±0,1           | 14,7±0,3**      |
| Первый употребленный наркотик          | Каннабис              | 79,2 %             | 67,9 %          |
|                                        | Мак                   | 2,1 %              | 10,7 %          |
|                                        | Героин                | 18,8 %             | 17,9 %          |
|                                        | Галлюциногены (грибы) | 0                  | 3,6 %           |

\* — межгрупповая достоверность (\*\* —  $p < 0,01$ )

Таблица 3

Анамнестические данные заболевания пациентов с опиоидной зависимостью

| Показатель                          |              | Группа             |                 |
|-------------------------------------|--------------|--------------------|-----------------|
|                                     |              | Не отягощены, n=48 | Отягощены, n=28 |
| Длительность заболевания, год       |              | 7,8±0,5            | 7,2±0,7         |
| Кратность введения наркотика в день |              | 2,9±0,2            | 3,0±0,2         |
| Доза наркотика на прием (г)         |              | 0,7±0,1            | 0,6±0,1         |
| Толерантность (г)                   |              | 1,8±0,2            | 1,8±0,2         |
| Добавки в наркотик                  |              | 43,8 %             | 50 %            |
| Передозировки                       | всего        | 43,8 %             | 57,1 %          |
|                                     | частота      | 2,3±0,2            | 4,3±1,6         |
| Употребление алкоголя               | всего        | 81,3 %             | 92,9 %          |
|                                     | эпизодически | 92,3 %             | 80,8 %          |
|                                     | алкоголизм   | 7,7 %              | 19,2 %          |

При рассмотрении анамнеза заболевания (табл. 2) в выделенных группах отмечается, что больные без отягощенной наследственности несколько позднее начинали употреблять наркотические вещества. При этом в обеих группах первое знакомство с наркотиком начиналось с употребления каннабиса, однако следует отметить, что в группе без отягощенной наследственности предпочтение каннабису отдавалось в большей мере. Схожее соотношение касается и употребления героина. Отдельно стоит отметить соотношение употребления мака-сырца, где значимо выделяется группа с отягощенной наследственностью, также как и то, что больные этой группы в 5 раз чаще употребляли данный наркотик. В то же время в группе больных без отягощенной

наследственности не отмечается употребление растительных галлюциногенов.

Анализируя далее анамнез заболевания в выделенных группах (табл. 3), отмечается отсутствие значимых различий в длительности заболевания, частоте введения и дозы наркотика, толерантности. Значимое превалирование анализируемых показателей — добавки в наркотик, передозировки и употребление алкоголя — регистрируется в группе с отягощенной наследственностью. При этом в группе без отягощенной наследственности больные в большей степени употребляли алкоголь эпизодически, когда как в группе с отягощенной наследственностью в клинике основного заболевания значимо превалировала (что само собой разумеется) зависимость и от алкоголя.

Таблица 4

Стрессоустойчивость и социальная адаптация (баллы)

| Группа                | Уровень стрессоустойчивости и социальной адаптации |            |            |
|-----------------------|----------------------------------------------------|------------|------------|
|                       | Высокий                                            | Пороговый  | Низкий     |
| Не отягощены,<br>n=48 | 152,4±10,1                                         | 261,5±17,0 | 527,7±26,8 |
|                       | 10,4 %                                             | 12,5 %     | 77,1 %     |
| Отягощены,<br>n=28    | 193,0±0,0                                          | 229,2±12,7 | 516,1±33,3 |
|                       | 3,6 %                                              | 17,9 %     | 78,6 %     |

150–199 баллов — степень сопротивляемости стрессу высокая; 200–299 баллов — степень сопротивляемости стрессу пороговая; 300 и более баллов — степень сопротивляемости стрессу низкая (ранимость); 150 баллов — 50 % вероятности возникновения какого-либо заболевания; 300 баллов — до 90 % вероятности возникновения какого-либо заболевания

При рассмотрении степени социальной адаптации и стрессоустойчивости по одноименному тесту Холмса и Раге (табл. 4) отмечается, что степень социальной дезадаптации в рассматриваемых группах различается незначительно, имея несколько большее значение (78,6 %) в группе с отягощенной наследственностью, чем у больных без отягощенной наследственности (77,1 %). При этом количество социально адаптированных больных значимо превалировало (10,4 % против 3,6 %) в группе без отягощенной наследственности.

## ВЫВОДЫ

Проведенное обследование показало, что для больных с отягощенной в анамнезе наследственностью по алкоголизму в большей степени характерно: более раннее начало употребления наркотических веществ, выраженная социальная дезадаптация, частое привлечение к уголовной ответственности, более частая выявляемость ВИЧ-инфицированности, наличие психотических эпизодов, предпочтение употребления мака-сырца, употребление растительных галлюциногенов, частые добавки в наркоген и частые передозировки наркогеном, алкогольная зависимость.

Таким образом, учитывая полученные данные, можно предположить, что при наличии отягощенной по алкоголизму наследственности, у подростков, в случае употребления ими наркотических веществ, в дальнейшем будет отмечаться вышеуказанные анамнестические особенности развития синдрома зависимости от наркотических веществ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Героиновая зависимость (клиника и лечение постабстинентного состояния). М.: 2001.
2. Нуллер Ю.Л., Циркина С.Ю. ред. МКБ-10 ВОЗ. Международная классификация болезней. 10-й пере-

смотр. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. СПб.: Адис; 1994.

3. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2008–2009 гг. Статистический сборник. М.: 2010.
4. Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г. Подростковая наркология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2002.
5. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2008.
6. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика (методики и тесты). Уч. пособие. Самара: БАХРАХ; 1998.
7. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере. М.: ИНФА-М; 1998.
8. Шабанов П.Д. Основы наркологии. СПб.: Изд-во Лань; 2002.
9. Эпидемиологическая ситуация по наркомании в Российской Федерации в 2000–2010 гг. Здравоохранение Российской Федерации. 2012. N.4.

## REFERENCES

1. Ivanets N.N., Vinnikova M.A. Geroinovaya zavisimost (klinika i lechenie postabstinentnogo sostoyaniya) [Heroin addiction (clinical features and treatment of post-abstinent condition)]. M.: 2001. (In Russian).
2. Nuller Yu.L., Tsirkin S.Yu. red. MKB-10 VOZ. Mezhdunarodnaya klassifikatsiy bolezney. 10-y peresmotr. Klassifikatsiya psicheskikh i povedencheskikh rasstroystv. Klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike [International classification of diseases. 10th revision. Classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and guidelines for diagnosis]. SPb: Adis; 1994. (In Russian).
3. Osnovnye pokazateli deyatel'nosti narkologicheskoy sluzhbi v Rossiyskoy Federacii v 2008–2009 gg [Main indicators of activity of narcological service in the Russian Federation in 2008–2009]. Statisticheskiy sbornik. M.: 2010. (In Russian).

4. Piatnickaya I.N., Naydenova N.G. Podrozkovaya narkologiya: Rukovodstvo dlya vrachey [Adolescent narcology. A guide for physicians]. M.: Medicina; 2002. (In Russian).
5. Piatnickaya I.N. Obschaya i chastnaya narkologiya: Rukovodstvo dlya vrachey [Shared and private drug and alcohol abuse. A guide for physicians]. M.: OAO «Izdatel'stvo «Medicina»; 2008. (In Russian).
6. Raygorodskiy D.Y. Prakticheskaya psikhodiagnostika [metodiki i testi]. Uch. Posobie [Practical psychodiagnosics (methods and tests)]. Samara: BAKHRAH; 1998. (In Russian).
7. Turin U.N., Makarov A.A. Statisticheskiy analiz danykh na komp'yutere [Statistical analysis data on the computer]. M.: INFA-M; 1998. (In Russian).
8. Shabanov P.D. Osnovi narkologii [Fundamentals of addiction medicine]. SPb.: Izd-vo Lan'; 2002. (In Russian).
9. Epidemiologicheskaya situatsiya po narkomanii v Rossiyskoy Federatsii v 2000–2010 gg [Epidemiological situation of drug addiction in the Russian Federation in 2000–2010]. Zdravoochranenie Rossiyskoy Federatsii. 2012; 4. (In Russian).

---

◆ Информация об авторах

*Востриков Виктор Васильевич* — канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: viktorvostrikov@yandex.ru.

*Vostrikov Viktor Vasil'evich* — MD, PhD, Associate Professor. Department of pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: viktorvostrikov@yandex.ru.

*Селизарова Наталья Олеговна* — канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: psnjns@rambler.ru.

*Lazareva Yelizaveta Yuryevna* — DM, PhD, surgeon, surgery department. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: psnjns@rambler.ru.

*Григорьева Анастасия Юрьевна* — интерн, медико-профилактический факультет. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: psnjns@rambler.ru.

*Grigor'eva Anastasiya Yur'evna* — Intern, Faculty of hygiene medicine. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: psnjns@rambler.ru.

*Прошин Сергей Николаевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjns@rambler.ru.

*Proshin Sergei Nikolaevich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjns@rambler.ru.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ ОБЩИНЫ СТАРА-ЗАГОРА В СВЯЗИ С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА АЭРОЗОЛЯМИ СВИНЦА

© М. Платиканова<sup>1</sup>, Л. Йорданова<sup>1</sup>, Б. Чакърова<sup>1</sup>, С. Н. Львов<sup>2</sup>, И. Димов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Фракийский Университет, Республика Болгария;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** В течение 5 лет (2009–2013) проводилось исследование ежегодной динамики концентрации одного из основных загрязнителей атмосферного воздуха на территории общины Стара-Загора — аэрозолей свинца — и их влияния на заболеваемость населения. В процессе наблюдения параллельно анализировали среднемесячные уровни данного загрязнителя. Проблема свинцовых интоксикаций, связанных с интенсивным загрязнением окружающей среды (прежде всего атмосферного воздуха) является наиболее актуальной для крупных промышленных мегаполисов. В современной экологической ситуации оптимальным индикатором негативного влияния свинцовых загрязнений на организм является уровень заболеваемости населения, которая зависит от концентрации свинцовых аэрозольных загрязнителей в атмосферном воздухе. При оценке взаимосвязи загрязнение–заболеваемость по результатам госпитализации для различных возрастных групп установлены корреляционные зависимости между среднегодовой концентрацией свинцовых аэрозолей и различными заболеваниями. Для этой цели были сформированы корреляционные матрицы для всех видов зарегистрированных заболеваний (связанных с влиянием свинцовых аэрозолей на организм), согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра по 3 возрастным группам: от 0 до 17 лет, от 18 лет и старше и общего населения. Полученные аналитические данные показывают достоверную зависимость развития заболеваний нескольких классов в результате воздействия на организм токсических свинцовых аэрозолей содержащихся в атмосферном воздухе.

**Ключевые слова:** атмосферные загрязнители; свинцовые аэрозоли; заболеваемость.

## A STUDY OF MORBIDITY ON THE TERRITORY OF THE MUNICIPALITY OF STARA ZAGORA IN CONNECTION WITH AIR POLLUTION AEROSOLS LEAD

© M. Platikanova<sup>1</sup>, L. Yordanova<sup>1</sup>, B. Chakrova<sup>1</sup>, S. N. L'vov<sup>2</sup>, I. Dimov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Frakia, Bulgaria, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** Within 5 years (2009–2013) surveyed the annual dynamics of the concentration of one of the major air pollutants in the municipality of Stara Zagora — lead aerosols and their impact on public health. In the process of monitoring parallel analyzed the average monthly levels of this pollutant. The problem of lead poisoning associated with heavy environmental pollution (primarily atmospheric air) is most relevant to large industrial cities. In the current environmental situation, the best indicator of the negative impact of lead pollution on the body is the level of morbidity of the population, which depends on the concentration of lead particulate pollutants in ambient air. When evaluating relationship pollution-morbidity on the outcome of hospitalization for different age groups the correlation dependences between the average annual concentration of lead aerosols and various diseases. For this purpose were formed correlation matrix for all types of registered diseases (associated with the impact of lead aerosols on the body), according 10 the International classification of diseases for 3 age groups: 0 to 17 years, 18 years and older and the total population. The analytical data show a significant dependence of the development of several classes of diseases as a result of exposure to toxic lead aerosols contained in the air. In the age group from 0 to 17 years the effect of pollution by lead compounds set the highest correlation dependence diseases of the skin and subcutaneous tissue, registered at the hospital, and for a group of 18 years and more with diseases of the blood and blood-forming organs. Lead aerosols and dust particles have an additive effect on the diseases of the circulatory system in the group of the total population in the municipality of Stara Zagora.

**Key words:** air pollutants; lead aerosols; morbidity.

## ВВЕДЕНИЕ

Свинцовые аэрозоли являются наиболее распространенными загрязнителями, которые содержатся в атмосферном воздухе крупных мегаполисов мира.

Концентрация их может варьировать в зависимости от количества и мощности стационарных и передвижных источников — количества автомобильного и железнодорожного транспорта, промышленных

объектов, предприятий по производству, продаже и обслуживанию автомобилей (в том числе автозаправочных станций), вида используемого топлива [2].

Свинец является политропным ядом, поэтому наиболее распространенными поражениями, которые возникают при воздействии свинцовых аэрозолей на организм являются:

- патологические изменения в центральной и периферической нервной системе (нарушение гемодинамики и обменных процессов в нервной ткани, полиневропатии);
- гематологические изменения (нарушение биосинтеза порфиринов и гема, повреждение зрелых эритроцитов);
- желудочно-кишечный синдром (гиперсекреция, диспептические явления и кишечные колики);
- функциональные расстройства печени и почек и другие.

Свинцовые интоксикации при хронических поражениях могут влиять также и на репродуктивные процессы [4, 6].

В основе токсического действия соединений свинца являются первичные механизмы поражения клеток — связывание с биомолекулами и последующее инактивирование amino-, карбокси-, SH- и фосфатных групп, а также конкурентная замена эссенциальных ионов металлов (прежде всего,  $Zn^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ ) в ряде важных для организма ферментов. Таким образом, многие органы и системы оказываются уязвимыми к повреждающему действию свинца [5].

Наиболее значимым индикатором влияния свинцовых загрязнений на организм представляется заболеваемость населения, которая зависит от уровня концентрации свинцовых аэрозольных загрязнителей в атмосферном воздухе<sup>1</sup> [1, 3].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проследить динамические изменения концентрации свинцовых аэрозолей за период 2009–2013 гг. и изучить корреляционную зависимость влияния свинцовых загрязнителей на заболеваемость населения на территории общины Стара-Загора (Республика Болгария).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данные о годовой динамике концентрации свинцовых аэрозолей в атмосферном воздухе за период 2009–2013 гг. получены на пункте монито-

ринга оценки состояния атмосферного воздуха на территории общины Стара-Загора (пункт в селе Остра могила). Использован метод дифференциальной оптической абсорбционной спектроскопии (ДОАС).

Информацию о госпитализированных и нозологиях заболеваний в 3 группах населения (от 0 до 17 лет, от 18 лет и старше и всего населения) получали от Региональной медико-санитарной инспекции (USDA) в городе Стара-Загора — учетная форма № 365, 1 А, приложение 5 и 6 для XIX класса заболеваний (травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Статистическую обработку данных осуществили с помощью корреляционного, непараметрического, альтернативного и графического анализа. Включенные в обсуждение графики линейной регрессии соответствуют высоким коэффициентам корреляции между соответствующим классом заболеваний и среднегодовой концентрации свинцовых аэрозолей-загрязнителей в атмосферном воздухе (статистическая достоверность  $p < 0,05$  и значение коэффициента корреляции  $r > 0,2$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрацию свинцовых аэрозолей в атмосферном воздухе на территории общины Стара-Загора измеряли методом ДОАС (пункт мониторинга — в селе Остра могила).

Из среднемесячных концентраций наиболее высокая наблюдалась в марте —  $0,0041 \text{ мг/м}^3$ , а самый низкий показатель был зафиксирован в сентябре —  $0,0004 \text{ мг/м}^3$ , что видно из таблицы 1 и рисунка 1.

Таблица 1

Среднемесячные концентрации свинца (Pb) ( $\text{мг/м}^3$ ) за период 2009–2013 гг.

| Месяц    | ДОАС пункт мониторинга Остра могила |
|----------|-------------------------------------|
| Январь   | 0,0023                              |
| Февраль  | 0,002                               |
| Март     | 0,0041                              |
| Апрель   | 0,0007                              |
| Май      | 0,0014                              |
| Июнь     | 0,0009                              |
| Июль     | 0,0007                              |
| Август   | 0,0008                              |
| Сентябрь | 0,0004                              |
| Октябрь  | 0,0011                              |
| Ноябрь   | 0,0009                              |
| Декабрь  | 0,0006                              |

<sup>1</sup> Постановление Министерства охраны окружающей среды и водных ресурсов и Министерства здравоохранения Республики Болгария № 12 от 15.07.2010 «Стандарты для двуокиси серы, двуокиси азота, твердых частиц, свинца, бензола, окиси углерода и озона в атмосферном воздухе».

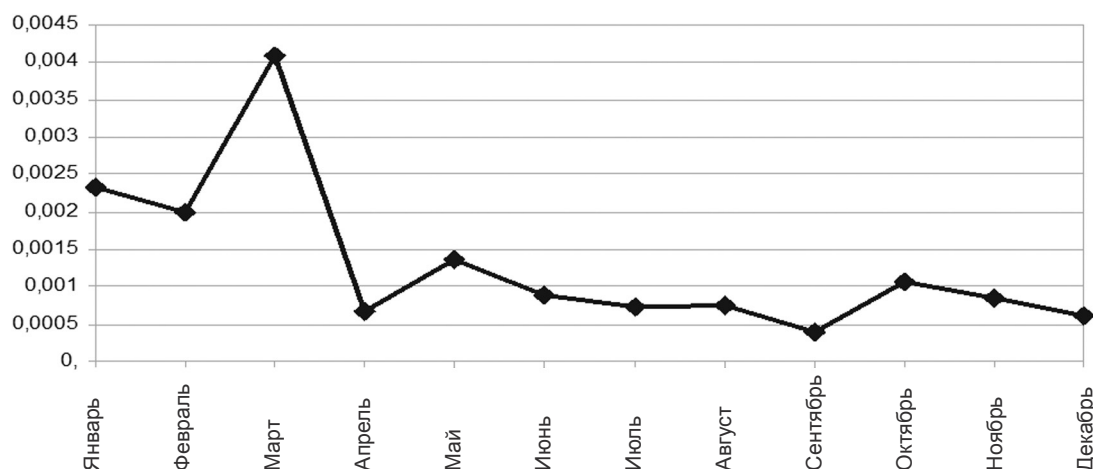


Рис. 1. График среднемесячных концентраций Pb (мг/м³) за период 2009–2013 гг.

Таблица 2

Среднегодовые концентрации Pb (мг/м³) за период 2009–2013 гг.

| Год  | ДОАС пункт мониторинга Остра могила |
|------|-------------------------------------|
| 2009 | 0,0007                              |
| 2010 | 0,0004                              |
| 2011 | 0,0012                              |
| 2012 | 0,0018                              |
| 2013 | 0,0032                              |

При анализе среднегодовых концентраций свинцовых аэрозолей в атмосферном воздухе за период с 2009 по 2013 год наблюдается тенден-

ция повышения уровня загрязнителя к концу исследуемого периода, хотя все результаты не превышают допустимой пороговой концентрации свинца 0,5 мг/м³ в соответствии с Государственным Постановлением № 12 от 15.07.2010 г. для норм загрязнения в атмосферном воздухе (табл. 2, рис. 2).

Среднегодовые концентрации свинцовых аэрозолей в атмосферном воздухе и их стандартные ошибки за период наблюдения (2009–2013 г.) дают доверительные интервалы 0,001 и 0,0001, т.е. измеренные концентрации не превышают предельно-допустимых (табл. 3).

Таблица 3

Среднегодовые концентрации и стандартные ошибки для свинцовых аэрозолей (мг/м³) на территории общины Стара-Загора за период 2009–2013 гг.

| Год                                 | 2009 г.   |            | 2010 г.   |            | 2011 г.   |            | 2012 г.   |            | 2013 г.   |            |
|-------------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
| Пункт                               | $\bar{x}$ | $S\bar{x}$ | $\bar{x}$ | $S\bar{x}$ | $\bar{x}$ | $S\bar{x}$ | $\bar{x}$ | $S\bar{x}$ | $\bar{x}$ | $S\bar{x}$ |
| ДОАС пункт мониторинга Остра могила | 0,0007    | 0,0004     | 0,0004    | 0,0002     | 0,0012    | 0,0007     | 0,0018    | 0,0012     | 0,0032    | 0,0004     |

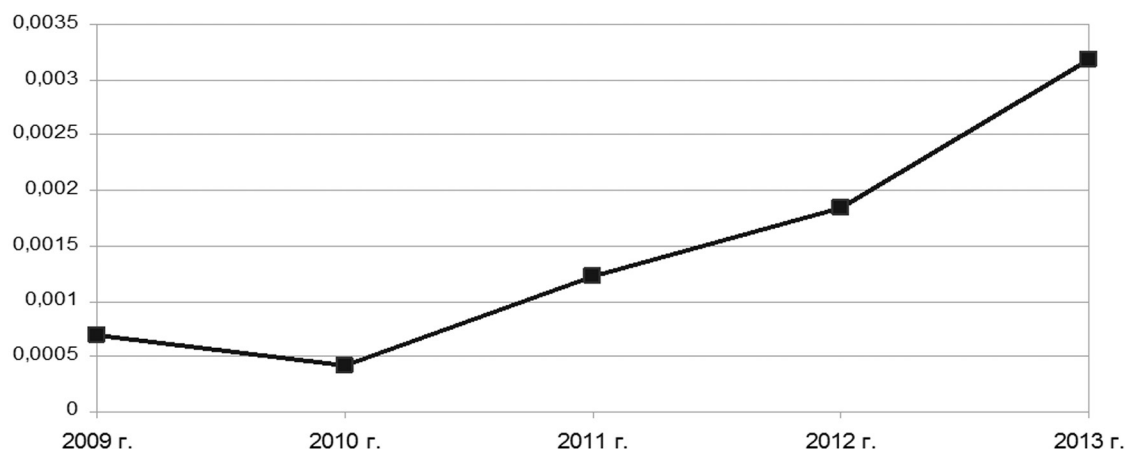


Рис. 2. График среднегодовых концентраций Pb (мг/м³) за период 2009–2013 гг.

По нашему мнению, для большей аналитической достоверности полученных результатов, необходимо провести мониторинг уровня данного загрязнителя и в других пунктах на территории общины Стара-Загора, в местах с наибольшим интенсивным автомобильным движением.

Для всех классов заболеваний, согласно Международной классификации болезней X пересмотра, были получены регрессии и уравнения следующего вида:

$$Y = A + Bx,$$

где  $Y$  — сумма или количество заболеваний из данного класса,  $A$  — свободный показатель в уравнении,  $B$  — коэффициент независимой переменной « $x$ », которая в данном случае является показателем концентрации свинцовых аэрозолей. Уравнения, которые включены в обсуждение проводимых исследований, являются статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

При оценке взаимосвязи загрязнение–заболеваемость по результатам госпитализации для возрастной группы от 0 до 17 лет установлена очень значимая корреляционная зависимость между среднегодовой концентрацией свинцовых аэрозолей и болезнями:

- кожи и подкожной клетчатки — XII класс ( $r=0,89$ ,  $p<0,05$ , рис. 3);
- костно-мышечной системы и соединительной ткани — XIII класс ( $r=0,88$ ,  $p<0,05$ , рис. 4);
- симптомы, признаки отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, неклассифицированные в других рубриках — XVIII класс ( $r=0,88$ ,  $p<0,05$ , рис. 5);
- эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ — IV класс ( $r=0,85$ ,  $p<0,05$ , рис. 6);
- новообразования — II класс ( $r=0,85$ ,  $p<0,05$ , рис. 7).

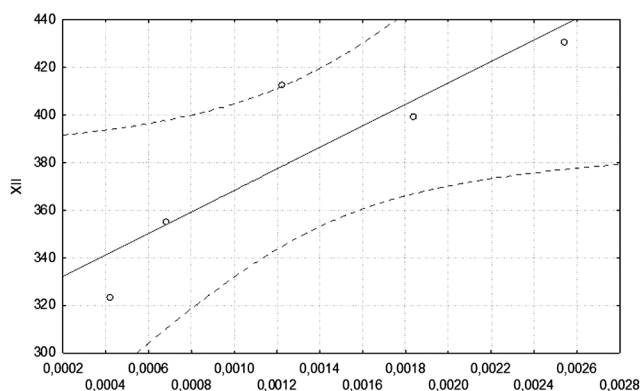


Рис. 3. Линейная регрессия болезней кожи и подкожной клетчатки и среднегодовой концентрации свинцовых аэрозолей

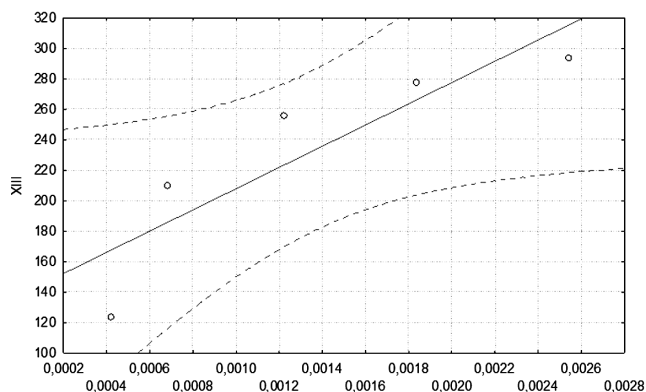


Рис. 4. Линейная регрессия болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани и среднегодовой концентрации свинцовых аэрозолей

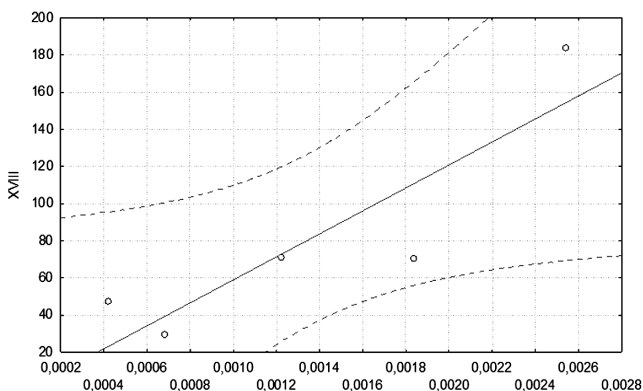


Рис. 5. Линейная регрессия симптомов, признаков отклонений от нормы, выявленных при клинических и лабораторных исследованиях, неклассифицированных в других рубриках и среднегодовой концентрации свинцовых аэрозолей

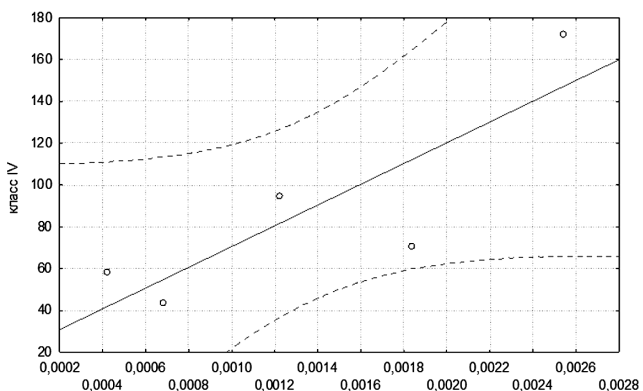


Рис. 6. Линейная регрессия эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ и среднегодовой концентрации свинцовых аэрозолей

Для второй возрастной группы (18 лет и старше) наиболее высокая положительная корреляция наблюдается между уровнем свинцовых аэрозолей и болезнями крови, кроветворных органов и от-

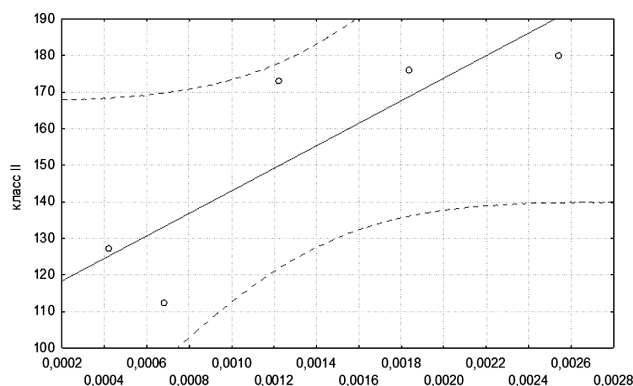


Рис. 7. Линейная регрессия новообразований и среднегодовой концентрации свинцовых аэрозолей

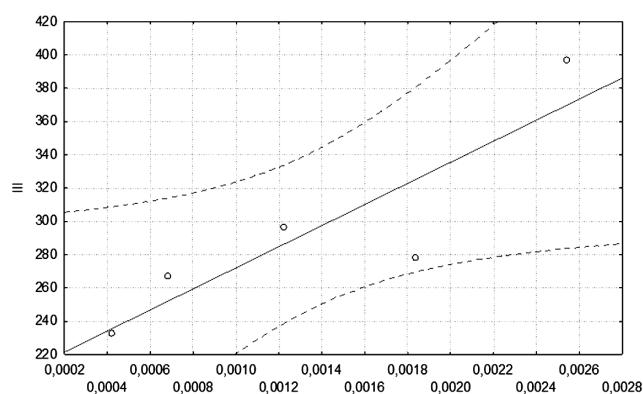


Рис. 8. Линейная регрессия болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм и среднегодовой концентрации свинцовых аэрозолей

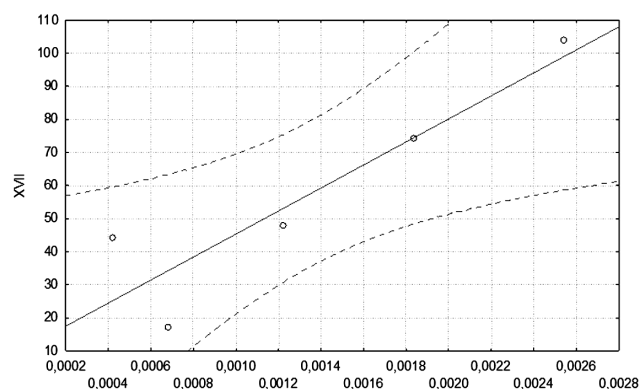


Рис. 9. Линейная регрессия врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных aberrаций и среднегодовой концентрации свинцовых аэрозолей

дельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм — III класс ( $r=0,89$ ,  $p<0,05$ , рис. 8). Данные загрязнители показывают четкую связь и с уровнем врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных aberrаций — XVII класс ( $r=0,91$ ,  $p<0,05$ , рис. 9).

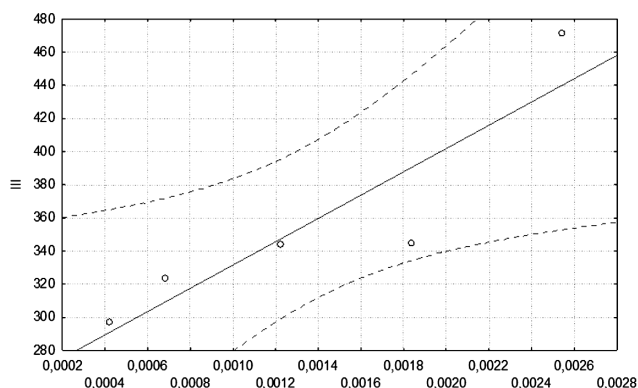


Рис. 10. Линейная регрессия болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм и среднегодовой концентрации свинцовых аэрозолей

При обработке данных результатов госпитализации для группы общего населения на территории общины Стара-Загора установлена наиболее высокая корреляция для уровня свинцовых аэрозолей и болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм — III класс ( $r=0,90$ ,  $p<0,05$ , рис. 10). Это еще раз подтверждает имеющиеся литературные данные о негативном влиянии аэрозолей свинца атмосферного воздуха на кроветворную систему.

Заболевания органов кровообращения в группе общего населения на территории общины Стара-Загора при госпитализации зависят от аддитивного (синергического) действия взвешенных частиц (пыли) диаметром  $PM_{10}$  и свинцовых аэрозолей в атмосферном воздухе (табл. 4). Представленные результаты статистически достоверны ( $p<0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Самые высокие среднемесячные концентрации свинцовых аэрозолей в атмосферном воздухе за период 2009–2013 гг. наблюдаются в марте месяце, а самые низкие — в сентябре.
2. Среднегодовые концентрации свинцовых аэрозолей в атмосферном воздухе были самыми высокими за исследуемый период в 2013 г., но их уровень был ниже установленной пороговой нормы.
3. В возрастной группе от 0 до 17 лет влияние загрязнений соединениями свинца устанавливает наиболее высокую корреляционную зависимость с болезнями кожи и подкожной клетчатки, зарегистрированных при госпитализации, а для группы 18 и более лет и общего населения на территории общины Стара-Загора — с болезнями крови и кроветворных органов.

Таблица 4

Среднегодовые концентрации и стандартные ошибки для свинцовых аэрозолей ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) на территории общины Стара-Загора за период 2009–2013 гг.

| Regression Summary for Dependent Variable:<br>IX (Azamysiteli+bolesti-17–100000.sta)<br>R=0,97024753 R <sup>2</sup> =0,94138028 Adjusted R <sup>2</sup> =0,88276055 F (2,2)=16,059 |          |           |          |           |          |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|----------|
|                                                                                                                                                                                    | Beta     | Std. Err. | B        | Std. Err. | t (2)    | p-level  |
| Intercept                                                                                                                                                                          |          |           | –225983  | 57325     | –3,94212 | 0,058736 |
| sr.konc. PM <sub>10</sub>                                                                                                                                                          | 1,782555 | 0,317316  | 9498     | 1691      | 5,61760  | 0,030257 |
| sr.konc. Pb                                                                                                                                                                        | 1,372646 | 0,317316  | 22108750 | 5110907   | 4,32580  | 0,049505 |

4. Свинцовые аэрозоли и пылевые частицы оказывают аддитивное воздействие на заболевания органов кровообращения в группе общего населения на территории общины Стара-Загора.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гранчарова Д., Велкова А., Александрова С. Количество случаев в качестве меры общественного здравоохранения. Журнал Социальная медицина. 2006; 172–73.
2. Серебрицкий И.А., ред. Доклад об экологической ситуации в Санкт-Петербурге в 2013 году. СПб.: Единый строительный портал; 2014.
3. Калоянова Ф. Гигиенические токсикологии, спецназ и спортивная медицина. София; 1983.
4. Кунева Т. Отравление соединениями металлов и металлоидов, свинец и его соединения. Профессиональные заболевания. Под ред. Костова В., Петкова В. София; 2007.
5. Чарькчиев Д., Андонова С. Профессиональные отравления металлами. Гигиена, медицина труда. Под ред. Цветкова Д. Том II. София: изд. «Санкт-Климента Охридского». 2005: 454–56.
6. LaDou, J. ed. Current Occupational & Environmental Medicine (4th ed.). New York: Lange Medical Books; 2007.

#### REFERENCES

1. Grancharova D., Velkova A., Aleksandrova S. Kolichestvo sluchaev v kachestve mery obshhestvennogo zdravooohranenija [Quantity of cases as a measure of public health care]. Zhurnal Social'naja medicina. 2006; 172–73. (in Russian).
2. Serebrickij I.A., red. Doklad ob jekologicheskoy situacii v Sankt-Peterburge v 2013 godu [The report on an ecological situation in St. Petersburg in 2013]. SPb.: Edinyj stroitel'nyj portal; 2014. (in Russian).
3. Kalojanova F. Gigienicheskie toksikologii, specnaz i sportivnaja medicina. [Hygienic toxicology, group of a special purpose and sports medicine]. Sofija; 1983. (in Russian).
4. Kuneva T. Otravlenie soedinenijami metallov i metalloidov, svinec i ego soedinenija [Poisoning with compounds of metals and metalloids, lead and its connections]. Professional'nye zabolevanija. Pod red. Kostova V., Petkova V. Sofija; 2007. (in Russian).
5. Charkchiev D., Andonova S. Professional'nye otravlenija metallami. Gigiena, medicina truda [Professional poisonings with metals. Hygiene, work medicine]. Pod red. Cvetkova D. Tom II. Sofija: izd. "Sankt-Klimenta Ohridskogo"; 2005: 454–56. (in Russian).
6. LaDou, J. ed. Current Occupational & Environmental Medicine (4th ed.). New York: Lange Medical Books; 2007.

#### ◆ Информация об авторах

*Платиканова Магдалена* — доктор медицины, главный ассистент, кафедра «Гигиена, эпидемиология и инфекционные болезни», Медицинский факультет. Фракийский Университет. 6000, Болгария, Стара-Загора, ул. Армейская, д. 11. E-mail: mplatikanova@abv.bg.

*Platikanova Magdalena* — MD, Assistant Professor. Dept. of "Hygiene, Epidemiology and Infections Diseases", Faculty of Medicine. University of Frakia. 11, Armeyska St., Stara Zagora, 6000, Bulgaria. E-mail: mplatikanova@abv.bg.

*Чакърлова Борислава* — доктор медицины, главный ассистент, кафедра «Гигиена, эпидемиология и инфекционные болезни», Медицинский факультет. Фракийский Университет. 6000, Болгария, Стара-Загора, ул. Армейская, д. 11. E-mail: borislava chakarova@abv.bg.

*Chakrova Borislava* — MD, Assistant Professor. Dept. of "Hygiene, Epidemiology and Infections Diseases", Faculty of Medicine. University of Frakia. 11, Armeyska St., Stara Zagora, 6000, Bulgaria. E-mail: borislava chakarova@abv.bg.

## ◆ Информация об авторах

*Йорданова Лина* — доцент. Кафедра информатики и математики, Стопанский факультет . Фракийский Университет. 6000, Болгария, Стара-Загора, ул. Армейская, д. 11.  
E-mail: decanat\_fe@uni-sz.bg.

*Львов Сергей Николаевич* — канд. мед. наук, заведующий кафедрой общей гигиены, декан факультета «Лечебное дело». ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: dekanat-spma@mail.ru.

*Димов Иван* — ассистент, кафедра анатомии человека. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: karelina\_nr@gpma.ru .

*Yordanova Lina* — Associate Professor, Dept. "Informatics and Mathematics", Faculty Stopansky. 11, Armeyska St., Stara Zagora, 6000, Bulgaria. E-mail: decanat\_fe@uni-sz.bg.

*Lvov Sergey Nikolaevich* — MD, PhD., Head, Department of General Hygiene, dean of the faculty "General Medicine". St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: dekanat-spma@mail.ru.

*Dimov Ivan* — Assistant Professor, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: karelina\_nr@gpma.ru.

## МЕХАНИЗМ НАРУШЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНЫХ КОНФЛИКТОВ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

© И. В. Балабан<sup>1</sup>, Е. Д. Пятибрат<sup>2</sup>, С. Н. Прошин<sup>3</sup>, С. Г. Цикунов<sup>4</sup>, П. Д. Шабанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФКГУ «1586 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Подольск;

<sup>2</sup>ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>4</sup>ФБГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

**Резюме.** Проведен анализ психоэмоционального статуса и гомеостаза у женщин с первичной дисменореей, проходивших военную службу в экстремальных условиях Приднестровья. Оценка степени выраженности невротических синдромов свидетельствует, что женщины-военнослужащие с нарушениями менструального цикла характеризуются выраженной аффективной лабильностью, астеническими и депрессивными проявлениями, аффективной напряженностью и инсомниями. Выявлены разнонаправленные изменения форменных элементов периферической крови, биохимических показателей и показателей содержания гормонов в сыворотке крови у женщин данного контингента. Определено, что у женщин-военнослужащих нарушение менструального цикла по типу дисменореи связано с повышением концентрации кортизола и тенденцией к повышению пролактина, в то время как у женщин гражданского населения с повышением фолликулостимулирующего гормона. Женщины-военнослужащие, участники боевых действий, страдающие дисменореей характеризуются метаболическими нарушениями с превалированием катаболических реакций и изменением спектра липидов плазмы крови, о чем свидетельствуют достоверно более низкие показатели холестерина липопротеидов высокой плотности и более высокие — триглицеридов относительно группы контроля. Определена взаимосвязь невротических синдромов и особенностей гормональной регуляции у женщин-военнослужащих. Нейрофармакологический анализ показал увеличение эффективности лечебных мероприятий на фоне приема антидепрессантов у женщин, переживших витальный стресс, что позволяет предположить вовлечение моноаминовых систем головного мозга в формирование данной гинекологической патологии.

**Ключевые слова:** психогенно обусловленные расстройства; боевой стресс; первичная дисменорея; витальная угроза; экстремальные факторы; посттравматические стрессовые расстройства.

## MECHANISM OF DISTURBANCE OF REPRODUCTIVE FUNCTIONS IN WOMEN SOLDIERS UNDER EXTREME CONDITIONS LOCAL CONFLICTS AND PATHOGENETIC APPROACHES TO CORRECT THEM

© I. V. Balaban<sup>1</sup>, E. D. Pyatibrat<sup>2</sup>, S. N. Proshin<sup>3</sup>, S. G. Tsykunov<sup>4</sup>, P. D. Shabanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>1586 Military clinical hospital, 10 branch, Podolsk, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

<sup>4</sup>Research Institute of Experimental Medicine of North-Western Region of RAMS, Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** The analysis of psycho-emotional status and homeostasis rates in women with primary dysmenorrheal who have done military service in the extreme conditions in Transdnistria has been performed. Assessment of the severity of neurotic syndromes suggests that women soldiers with the menstrual cycle are characterized by marked affective lability, asthenic and depressive symptoms, affective tensions and insomnias. The multidirectional changes in peripheral blood corpuscles, biochemistry rates and the blood serum hormone rates in women of given community have been revealed. It was determined that military women have menstrual cycle disorders classified as dysmenorrheal that is related to the increase of cortisol concentration and the trend to prolactine increase, while female civilians this disease is related to the increase of follicle-stimulating hormone. Military women who take part in military actions and suffer of dysmenorrheal are characterized with metabolic disorders with the domination of catabolic reactions and the changes in blood serum lipid ranges. The lower rates of cholesteroline, lipoproteids of high density and higher rates of triglycerides compared to ones in patients from the control group prove this. The correlation of neurotic syndromes and features of hormonal regulation in women military. Neuropharmacological analysis demonstrated the increased effectiveness of therapeutic interventions in patients receiving antidepressants

in women survivors are vital stress, suggesting the involvement monoaminergic systems of the brain in the formation of this gynecological pathology.

**Key words:** psychogenic conditioned diseases; military stress; primary dysmenorrhea; vital threatening; extreme factors; post-traumatic stress disorders.

## АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Социальная значимость здоровья женщин фертильного возраста обусловлена тем, что данный контингент населения представляет собой ближайший экономический, социальный и репродуктивный резерв [7]. Многочисленные публикации свидетельствуют о стрессе как причине заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы и т. д. вследствие нарушения механизмов регуляции функций. Наиболее мощным стрессовым воздействием является психическая травма, связанная с угрозой жизни, вследствие стихийных бедствий, техногенных катастроф, локальных военных конфликтов и террористических актов [5]. По данным литературы, частота встречаемости нарушений менструального цикла возрастает в последние десятилетия, особенно это выражено у женщин-военнослужащих. Наибольший весовой вклад в нарушения менструального цикла вносят дисменорея и предменструальный синдром. В симптомокомплексе дисменореи существенное место занимают проявления пограничного спектра нервно-психической патологии, среди которых преобладают нервно-эмоциональные расстройства. Изучение нервно-эмоциональных нарушений у женщин с дисменореей является важным фактором для оценки влияния профессионального стресса на развитие данной патологии [2, 3, 6, 9]. Одним из пусковых механизмов дисменореи могут являться гормональные изменения, развивающиеся на фоне нервно-эмоциональных расстройств, вызванных стрессом. В то же время эмоциональная напряженность может рассматриваться как следствие субъективной реакции женщин, страдающих дисменореей, замыкая порочный круг патогенеза [1, 4, 8, 10].

Таким образом, стресс угрозы жизни в условиях локальных конфликтов, характерных для регионов с нестабильной политической ситуацией, оказывает существенное влияние на развитие нарушений репродуктивной функции женщины. Однако данных о механизмах патогенеза дисменореи у женщин, переживших стресс, вызванный угрозой жизни (витальный стресс), в литературе практически нет. В связи с этим была поставлена следующая *цель исследования*: выявить особен-

ности метаболизма и уровня гормонов женщин-военнослужащих фертильного возраста, страдающих дисменореей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки взаимосвязи показателей гомеостаза с развитием нарушений менструального цикла по типу первичной дисменореи у женщин, проходивших службу в экстремальных условиях Приднестровья, проведен анализ комплексного лабораторного и клинического обследования. Анализировались показатели форменных элементов периферической крови, биохимических показателей и показателей содержания гормонов в сыворотке крови. Стандартные показатели биохимического и липидного профилей крови оценивали с помощью биохимического анализатора (Unicel DXC 600, Beckman-Coulter, США). Гормональные показатели в венозной крови оценивали методом иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментного анализатора (Nexgen four, Adaltis, Италия).

Для анализа степени невротизации использовали опросник невротических расстройств (ОНР-СИ), который был разработан польским психиатром Е. Александровичем. Эта методика измеряет степень выраженности невротических симптомов у пациента. Опросник включает 138 жалоб невротического плана. Испытуемому предлагается оценить их наличие и выраженность у себя. По результатам исследования экспериментатор получает вероятностную картину из 13 форм невротических расстройств.

В исследовании принимали участие 75 женщин-военнослужащих фертильного возраста, из них 38 женщин-военнослужащих, проходивших службу в зоне военных конфликтов Приднестровья, и 37 лиц гражданского персонала МО РФ, а также члены семей военнослужащих. Все обследуемые находились на госпитализации в гинекологическом и терапевтическом отделении, а также для прохождения военно-врачебной комиссии (ВВК). Средний возраст обследуемого контингента составил  $31,2 \pm 6,5$  лет.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы SPSS 11.5. Данные у групп предварительно сравнивали с помощью непараметрического теста Крускала-Уоллиса, а затем значимость различий уточняли с помощью теста Манна-Уитни.

В статье представлены средние данные и ошибки средних показателей ( $M \pm m$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели системы крови женщин фертильного возраста практически здоровых и страдающих дисменореей представлены в таблице 1.

При оценке данных клинического анализа крови у женщин с нарушениями менструального цикла обращало внимание умеренное повышение лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов и СОЭ в крови женщин гражданского населения, страдающих дисменореей, в то время как у военнослужащих с нарушениями менструального цикла показатели крови достоверно не отличались от женщин того же контингента без нарушений менструального цикла. На основании этих данных можно предположить то, что механизмы развития нарушений менструального цикла по типу дисменореи у гражданских женщин и военнослужащих могут отличаться. Повышение показателей СОЭ в крови больных гражданских женщин также свидетельствовали о наличии воспалительного процесса.

Показатели, характеризующие состояние углеводного и липидного обмена, у больных воен-

нослужащих и группы контроля, представлены в таблице 2.

Анализ биохимических показателей крови позволяет судить о превалировании катаболических процессов у женщин-военнослужащих, так как уровень содержания глюкозы крови находился на верхней границе нормы.

Как видно из данных, представленных в таблице, содержание глюкозы в сыворотке крови, как важнейшего энергетического субстрата, в группе женщин-военнослужащих при дисменорее был выше на 35 % у группы гражданских женщин, страдающих дисменореей, и на 12 % выше в группе здоровых военнослужащих, чем в группе контроля, что отражает превалирование катаболических реакций над анаболическими реакциями.

Показатели триглицеридов в крови были на 39 % выше в группе больных военнослужащих, чем у больных гражданских женщин, и на 23 % ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых военнослужащих. Показатели ХС ЛПВП в группе больных военнослужащих на 43 % были ниже, чем в группе больных гражданских, и также на 5 % ниже относительно группы здоровых военнослужащих. Снижение концентрации ХС ЛПВП является важным атерогенным маркером.

Таблица 1

Клинический анализ крови у женщин-военнослужащих,  $M \pm m$

| Показатель,<br>5–7 д. м. ц.   | Дисменорея              |                           | Без нарушений           |                           |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                               | Военнослужащие,<br>n=18 | Гражданские лица,<br>n=16 | Военнослужащие,<br>n=20 | Гражданские лица,<br>n=21 |
| Гемоглобин, г/л               | 124 $\pm$ 1,8*          | 129 $\pm$ 2,2*            | 131 $\pm$ 0,7           | 136 $\pm$ 1,6             |
| Эритроциты $\times 10^{12}/л$ | 3,8 $\pm$ 0,5*          | 4,1 $\pm$ 0,4             | 4,3 $\pm$ 0,6           | 4,6 $\pm$ 0,7             |
| Лейкоциты $\times 10^9/л$     | 7,4 $\pm$ 0,2#          | 12,8 $\pm$ 0,3*           | 6,2 $\pm$ 0,8           | 6,7 $\pm$ 1,6             |
| Лимфоциты, %                  | 23,6 $\pm$ 1,6*#        | 46,4 $\pm$ 3,8*           | 30,9 $\pm$ 2,9          | 32,6 $\pm$ 2,7            |
| Эозинофилы, %                 | 1,2 $\pm$ 1,5#          | 2,9 $\pm$ 0,6*            | 1,4 $\pm$ 0,4           | 1,3 $\pm$ 0,4             |
| Базофилы, %                   | 0,8 $\pm$ 0,5           | 1,4 $\pm$ 0,6             | 0,5 $\pm$ 0,2           | 0,6 $\pm$ 0,3             |
| СОЭ, мм/ч                     | 9,8 $\pm$ 1,4#          | 19,8 $\pm$ 3,2*           | 5,9 $\pm$ 2,3           | 6,4 $\pm$ 2,5             |

\* —  $p < 0,05$  различия показаны относительно практически здоровых однотипного контингента; # —  $p < 0,05$  различия показаны относительно группы гражданских женщин

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови у женщин-военнослужащих,  $M \pm m$

| Показатель,<br>5–7 д. м. ц. | Дисменорея              |                           | Без нарушений           |                           |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                             | Военнослужащие,<br>n=18 | Гражданские лица,<br>n=16 | Военнослужащие,<br>n=20 | Гражданские лица,<br>n=21 |
| Глюкоза, ммоль/л            | 5,7 $\pm$ 0,2#          | 3,8 $\pm$ 0,5*            | 5,2 $\pm$ 0,3           | 4,2 $\pm$ 0,6             |
| Триглицериды, ммоль/л       | 1,8 $\pm$ 0,3*#         | 1,1 $\pm$ 0,4             | 1,4 $\pm$ 0,3           | 1,2 $\pm$ 0,4             |
| Холестерин, ммоль/л         | 5,6 $\pm$ 1,2#          | 4,2 $\pm$ 0,3             | 5,3 $\pm$ 0,2           | 4,3 $\pm$ 0,8             |
| Фосфолипиды, ммоль/л        | 2,86 $\pm$ 0,24         | 2,79 $\pm$ 0,26           | 2,85 $\pm$ 0,31         | 2,81 $\pm$ 0,51           |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л            | 0,78 $\pm$ 0,17#        | 1,36 $\pm$ 0,23           | 0,82 $\pm$ 0,07#        | 1,43 $\pm$ 0,11           |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л            | 4,23 $\pm$ 0,18         | 3,56 $\pm$ 0,32           | 3,96 $\pm$ 0,21         | 3,49 $\pm$ 0,17           |
| Индекс атерогенности        | 5,3 $\pm$ 0,2*#         | 2,5 $\pm$ 0,3             | 4,8 $\pm$ 0,3#          | 2,4 $\pm$ 0,3             |

\* —  $p < 0,05$  различия показаны относительно практически здоровых однотипного контингента; # —  $p < 0,05$  различия показаны относительно группы гражданских женщин

Таблица 3

Содержание гормонов в сыворотке крови в ранней пролиферативной фазе у женщин-военнослужащих,  $M \pm m$ 

| Показатель<br>5–7 д. м. ц.   | Дисменорея                 |                             | Без нарушений              |                             |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                              | Военнослужащие,<br>n = 18  | Гражданские лица,<br>n = 16 | Военнослужащие,<br>n = 20  | Гражданские лица,<br>n = 21 |
| ПРЛ, мЕД/мл (72–480)         | 394,7 ± 194,2 <sup>#</sup> | 292,3 ± 97,4*               | 389,6 ± 104,5 <sup>#</sup> | 195,7 ± 96,2                |
| ЛГ, мЕД/мл (0,5–5,0)         | 2,2 ± 1,2 <sup>#</sup>     | 5,4 ± 2,7                   | 2,6 ± 1,6 <sup>#</sup>     | 4,5 ± 1,1                   |
| ФСГ, мЕД/мл (1,8–10,5)       | 2,7 ± 1,4 <sup>#</sup>     | 8,3 ± 2,6*                  | 2,4 ± 1,4                  | 2,8 ± 0,8                   |
| Тс, нмоль/л (0,5–4,3)        | 1,8 ± 0,9                  | 1,6 ± 0,5                   | 1,7 ± 0,8                  | 1,9 ± 0,9                   |
| Кортизол, нмоль/л (155–660)  | 598,2 ± 62,4* <sup>#</sup> | 322,4 ± 92,5                | 426,6 ± 78,5               | 344,8 ± 112,9               |
| СТГ, мЕД/мл (0,5–5,0)        | 3,2 ± 1,5                  | 3,6 ± 1,4                   | 4,5 ± 1,1                  | 4,8 ± 1,6                   |
| ТТГ, мЕД/мл (0,5–5,0)        | 1,9 ± 0,1                  | 1,4 ± 0,8                   | 1,7 ± 0,6                  | 1,8 ± 0,4                   |
| Эстрадиол, пмоль/л (110–440) | 198,6 ± 18,3*              | 212,5 ± 14,7                | 298,4 ± 18,7               | 256,3 ± 19,2                |

\* —  $p < 0,05$  различия показаны относительно практически здоровых однотипного контингента; # —  $p < 0,05$  различия показаны относительно группы гражданских женщин

Таблица 4

Показатели опросника невротических расстройств — симптоматический (ОНР-СИ) у женщин-военнослужащих,  $M \pm m$ 

|                                     | Дисменорея                |                             | Без нарушений             |                             |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
|                                     | Военнослужащие,<br>n = 14 | Гражданские лица,<br>n = 17 | Военнослужащие,<br>n = 16 | Гражданские лица,<br>n = 21 |
| Тревожно-фобические (ТФ)            | 22,9 ± 1,7* <sup>#</sup>  | 16,9 ± 1,4                  | 11,8 ± 1,9                | 10,7 ± 1,5                  |
| Депрессивные (Д)                    | 33,8 ± 2,7* <sup>#</sup>  | 14,0 ± 1,7                  | 10,2 ± 1,5                | 12,0 ± 1,7                  |
| Аффективная напряженность (АН)      | 31,4 ± 1,6* <sup>#</sup>  | 10,9 ± 1,5                  | 16,2 ± 1,7 <sup>#</sup>   | 9,3 ± 1,5                   |
| Расстройства сна (РС)               | 32,6 ± 2,1* <sup>#</sup>  | 26,9 ± 1,8*                 | 18,4 ± 1,6                | 10,9 ± 1,8                  |
| Аффективная лабильность (АЛ)        | 41,4 ± 2,8* <sup>#</sup>  | 22,7 ± 3,2*                 | 16,5 ± 2,2                | 11,8 ± 2,1                  |
| Астенические (А)                    | 32,2 ± 2,8* <sup>#</sup>  | 18,4 ± 1,8                  | 10,4 ± 1,7                | 12,2 ± 1,6                  |
| Сексуальные расстройства (СР)       | 26,3 ± 1,9* <sup>#</sup>  | 19,1 ± 1,7*                 | 14,3 ± 1,8 <sup>#</sup>   | 7,8 ± 1,5                   |
| Дереализационные (Др)               | 18,3 ± 1,5*               | 12,8 ± 2,1*                 | 9,7 ± 2,3                 | 5,9 ± 1,1                   |
| Обсессивные (О)                     | 16,8 ± 1,4* <sup>#</sup>  | 9,8 ± 1,4                   | 11,4 ± 1,5 <sup>#</sup>   | 5,8 ± 1,2                   |
| Нарушения социальных контактов (НС) | 29,6 ± 2,4* <sup>#</sup>  | 9,6 ± 1,6                   | 17,6 ± 1,9                | 7,6 ± 1,4                   |
| Ипохондрические (И)                 | 14,8 ± 1,9*               | 9,0 ± 1,2                   | 5,1 ± 1,1                 | 4,0 ± 1,3                   |
| Ананкастические (Анс)               | 11,6 ± 1,2 <sup>#</sup>   | 26,2 ± 1,4*                 | 8,7 ± 1,3                 | 5,9 ± 1,4                   |
| Соматовегетативные (СВ)             | 27,8 ± 1,8* <sup>#</sup>  | 18,6 ± 1,1                  | 8,9 ± 1,4                 | 3,8 ± 0,8                   |

\* —  $p < 0,05$  различия показаны относительно практически здоровых однотипного контингента; # —  $p < 0,05$  различия показаны относительно группы гражданских женщин

Показатели содержания гормонов в крови в ранней пролиферативной фазе на 5–7-й день после менструального цикла представлены в таблице 3.

Данные таблицы 3 свидетельствуют о более высоких значениях пролактина у женщин-военнослужащих как при дисменорее, так и без дисменореи. У женщин гражданского населения при дисменорее показатели пролактина имели тенденцию к повышению относительно контрольной группы. У женщин-военнослужащих обеих групп наблюдалось повышение лютеинизирующего гормона относительно женщин гражданского населения.

Показатели фолликулостимулирующего гормона были существенно выше в группе гражданских женщин страдающих дисменореей. У женщин-военнослужащих при дисменорее были существенно выше показатели кортизола относительно женщин

гражданского населения на 46%, такая же тенденция наблюдалась и у практически здоровых женщин-военнослужащих. В то же время показатели соматотропного и тиреотропного гормонов существенных изменений в группах наблюдения не претерпевали.

Таким образом, нарушение менструального цикла по типу дисменореи у женщин-военнослужащих, переживших психическую травму, связано с повышением концентрации кортизола и пролактина, а у женщин гражданского населения с повышением фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Стоит отметить, что гормональные и метаболические нарушения у женщин-военнослужащих ассоциированы с нервно-эмоциональными и невротическими расстройствами.

Анализ показателей таблицы 4 свидетельствует, что у женщин-военнослужащих, страдающих нару-

Таблица 5

Экспертная оценка лечения с применением антидепрессантов и без их применения

|                          | С антидепрессантами, n=15 |                  | Без антидепрессантов, n=16 |                  |
|--------------------------|---------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
|                          | Военнослужащие, n=7       | Гражданские, n=8 | Военнослужащие, n=7        | Гражданские, n=9 |
| Выздоровление            | 1                         | 2                | 0                          | 1                |
| Улучшение                | 3                         | 1                | 1                          | 4                |
| Незначительное улучшение | 3                         | 3                | 4                          | 3                |
| Без перемен              | 1                         | 2                | 2                          | 1                |

шениями менструального цикла по типу дисменореи, были наиболее выражены аффективная лабильность, астенические и депрессивные проявления, аффективная напряженность и инсомнии.

У женщин-военнослужащих при нарушении менструального цикла по типу дисменореи были более выражены соматовегетативные и ипохондрические расстройства. Проявление болезни, как дополнительный стрессогенный фактор, в еще большей степени усугубляло нервно-эмоциональную симптоматику. Наибольшее влияние из психосоциальных факторов на выраженность нервно-психических расстройств при дисменорее у женщин-военнослужащих оказывали состояние семейного статуса (развод, отсутствие семьи), сексуальной жизни (отсутствие, нерегулярная половая жизнь).

Учитывая депрессивную симптоматику, использования только эстроген-гестагенных средств для лечения дисменореи у женщин-военнослужащих оказалось недостаточно, для более эффективной терапии у данного контингента использовали антидепрессанты. Схема лечения выглядела следующим образом: 1. Ибупрофен (НПВП) — 200 мг 2–3 раза в сутки или Новиган — 2 таб. внутрь 4 раза в день; 2. Спазмалгон (метамизол/питофенол/фенпеврин) — 1–3 таб./сут. 3. Венлафаксин (ингибитор обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина, угнетает обратный захват дофамина) — 75 мг/сут в один прием или Прозак (флуокситин).

По окончании лечения проводили экспертную оценку эффективности терапевтических мероприятий (табл. 5).

На фоне приема антидепрессантов эффективность лечебных мероприятий увеличилась, что позволяет сократить время нахождения пациентов в стационаре, а также обращаемость и время нетрудоспособности. Это позволяет предположить вовлечение моноаминовых систем головного мозга в формирование гинекологической патологии у женщин, переживших психическую травму, связанную с угрозой жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показатели гормонов в сыворотке крови в ранней пролиферативной фазе у женщин-военнослужащих, страдающих нарушениями менструального цикла по типу дисменореи, свидетельствовали о более высоких значениях пролактина, лютеинизирующего гормона, кортизола и более низких показателях фолликулостимулирующего гормона относительно женщин гражданского населения. Для женщин-военнослужащих были характерны метаболические нарушения с превалированием катаболических реакций и изменения спектра липидов плазмы крови, о чем свидетельствовали достоверно более низкие показатели холестерина липопротеидов высокой плотности и более высокие — триглицеридов относительно группы контроля. Также стоит отметить, что по интерпретации показателей методик невротических расстройств у всех женщин-военнослужащих, страдающих дисменореей выявлялись депрессивные расстройства, они характеризовались высокой тревожностью и беспокойством за свое здоровье. Увеличение эффективности лечебных мероприятий на фоне приема антидепрессантов у женщин, переживших витальный стресс, позволяет предположить вовлечение моноаминовых систем головного мозга в формирование данной гинекологической патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Линде В.А., Татарова Н.А. Предменструальный синдром. СПб.: Гиппократ; 2005.
2. Прилепская В.Н., Межевитинова В.Н. Предменструальный синдром. Гинекология. 2005; 4 (7): 210–14.
3. Серов В.Н., Звенигородский Н.И. Диагностика гинекологических заболеваний с курсом патологической анатомии. М.: БИНОМ; 2003.
4. Серов В.Н., Прилепская В.Н. Гинекологическая эндокринология. МЕДпресс-информ; 2008.
5. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер; 2001.
6. Татарчук Т.Ф., Сокальский Я.П. Эндокринная гинекология. Учебное пособие. Часть I. М.; 2011.

7. Ушакова Г.А., Николаева Л.Б. Воспроизводство населения и репродуктивное здоровье женщин Кузбасса. М.: GEOTAR-Медиа; 2010.
8. Duvan C.I., Cumaoglu A, Turhan N.O., Karasu C., Kafali H. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2010; 177: 211–19.
9. George P., Chrousos M.D., David J. Interactions between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System. Annals of Internal Medicine. 1998; 3: 229–40.
10. Zukov I., Ptáček R., Raboch J., Domluvilová D., Kuzelová H., Fischer S., Kozelek P. Premenstrual dysphoric disorder-review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy. Prague Med Rep. 2010; 111 (1): 12–24.
4. Serov V.N., Prilipskaya V.N. Ginekologicheskaya endokrinologiya [Gynaecological endocrinology]. MED-Press-inform; 2008. (in Russian).
5. Tarabrina N.V. Praktikum gj psihologii posttravmaticheskogo stressa [Workshop on the psychology of post-traumatic stress]. SPb.: Piter; 2001. (in Russian).
6. Tatarchuk T.F., Sokal'skii Ya.P. Endokrinная гинекология [Endocrine gynecology]. Uchebnoe posobie. Chast I. M.; 2011. (in Russian).
7. Ushakova G.A., Nikolaeva L.B. Vosproizvodstvo naseleniya i reproduktivnoe zdorov'e jenschin Kuzbasa [The reproduction of the population and reproductive health of women in Kuzbass]. M.: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian).
8. Duvan C.I., Cumaoglu A, Turhan N.O., Karasu C., Kafali H. Oxi dant/antioxidant status in premenstrual syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2010; 177: 211–19.
9. George P., Chrousos M.D., David J. Interactions between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System. Annals of Internal Medicine. 1998; 3: 229–40.
10. Zukov I., Ptáček R., Raboch J., Domluvilová D., Kuzelová H., Fischer S., Kozelek P. Premenstrual dysphoric disorder-review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy. Prague Med Rep. 2010; 111 (1): 12–24.

## REFERENCES

1. Linde V.A., Ttarova N.A. Predmenstrual'nyi sindrom [Premenstrual syndrome]. SPb.: Gippokrat; 2005. (in Russian).
2. Prilipskaya V.N., Mejevitinova V.N. Predmenstrual'nyi sindrom [Premenstrual syndrome]. Ginekologiya. 2005; 4 (7): 210–14. (in Russian).
3. 3. Serov V.N., Zvenigorodskaya N.I. Diagnostika ginekologicheskikh zabolevanii s kursom patologicheskoi anatomii [Diagnosis of gynecological diseases with a course of pathological anatomy]. M.: BINOM; 2003. (in Russian).

## ◆ Информация об авторах

*Балабан Инна Валерьевна* — канд. мед. наук, доцент, заведующий. Отделение гинекологии, кабинет ультразвуковой диагностики. Филиал № 10 ФКГУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России. 142110, Московская обл., Подольск, ул. Маштакова, д. 4. E-mail: balaban@mail.ru.

*Пятибрат Елена Дмитриевна* — д-р мед. наук, старший преподаватель. Кафедра фармакологии. ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: 5brat@bk.ru.

*Прошин Сергей Николаевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

*Цикунов Сергей Георгиевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Лаборатория психофизиологии эмоций, физиологического отдела им. И.П. Павлова. ФБГУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: secyk@yandex.ru.

*Шабанов Пётр Дмитриевич* — д-р биол. наук, профессор, заведующий. Кафедра фармакологии. ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

*Balaban Inna Valerievna* — MD, PhD, Associate Professor, Head the Office of Ultrasonic Diagnostics of the Department of Gynecology. 1586 Military clinical hospital, 10 branch. 4, Mashtakova St., Podolsk, Moscow reg., 142110, Russia. E-mail: balaban@mail.ru.

*Pyatibrat Elena Dmitrievna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Senior teacher. Department of pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: 5brat@bk.ru.

*Proshin Sergei Nikolaevich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

*Tsykunov Sergey Georgievich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Lab of Psychophysiology of Emotion, Physiological Department. I.P. Pavlov. Research Institute of Experimental Medicine of North-Western Region of RAMS. 12, Akademika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: secyk@yandex.ru.

*Shabanov Petr Dmitrievich* — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor, Head. Department of pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

## ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ У КРЫС

© Д. В. Струков, А. Г. Васильев, Ю. С. Александрович

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

**Резюме.** Целью данного исследования было оценить эффективность применения ингибиторов индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) при моделировании септического шока у грызунов. Модель септического шока воспроизводилась путем внутривенного введения крысам живой культуры бифидобактерий. Аминогуанидин использовался как селективный ингибитор iNOS. Проанализированы показатели центральной гемодинамики, измеренные прямым методом. Оценено состояние эндотелия кровеносных сосудов путем определения содержания оксида азота (II) (NO), эндотелиального фактора роста сосудов — А (VEGF-A) и тканевого активатора плазминогена (tPA) плазмы. Параметры гемостаза оценивали по уровню растворимых комплексов мономерного фибрина (РКМФ). Как оказалось, внутривенное введение крысам живой культуры бифидобактерий — адекватная и эффективная модель септического шока с характерными изменениями системной гемодинамики подопытных животных, развитием эндотелиальной дисфункции и активацией системы гемостаза в ответ на бактериемию. Показано, что ингибиторы индуцибельной синтазы оксида азота оказывают положительное влияние на гемодинамику при септическом шоке. Оксид азота не является единственным фактором в развитии гипотонии при септическом шоке. Ингибиторы iNOS, вероятно, могут влиять на дозы вазопрессоров, используемых в терапии септического шока, способствуя улучшению микроциркуляции и лучшей оксигенации тканей.

**Ключевые слова:** септический шок; дисфункция эндотелия; гипотензия; центральная гемодинамика; гемостаз.

## NO INDUCIBLE SYNTHASE INHIBITORS PRODUCE A POSITIVE EFFECT ON INDEXES OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN RATS WITH SEPTIC SHOCK

© D. V. Strukov, A. G. Vasil'yev, Yu. S. Aleksandrovich

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** The purpose of the study was to evaluate the efficacy of NO inducible synthase (iNOS) inhibitors involved in simulation of septic shock in rats. Model of septic shock (SS) was obtained in rats by intravenous administration of live Bifidobacteria culture. Aminoguanidine was used as a selective inhibitor of iNOS. Indexes of central hemodynamics measured by direct method were analyzed. Vascular endothelial function was rated by determination of nitric oxide (II) (NO), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and tissue plasminogen activator (tPA) in plasma. Hemostatic parameters were evaluated by the level of soluble fibrin monomer complexes (RKMf). Intravenous administration of live Bifidobacteria culture in rats proved to cause an adequate and effective septic shock model with characteristic changes of hemodynamics in laboratory animals, development of endothelial dysfunction and hemostasis system activation in response to bacteremia. iNOS inhibitors have a positive impact on hemodynamics in septic shock. NO is not the only factor in the development of hypotension in septic shock. iNOS inhibitors appear to affect the extent of vasopressor dose utilized in the therapy of septic shock contributing to improvement of microcirculation and tissue oxygenation.

**Key words:** septic shock; endothelial dysfunction; hypotension; central haemodynamics; haemostasis.

Септический шок представляет собой жизнеугрожающее состояние, характеризующееся нарушением реакционной способности эндотелия сосудов как на внутренние, так и внешние стимулы, а также депрессией миокарда, приводящей к несоответствию насосной функции сердца, объема циркулирующей крови и сосудистого русла, в результате чего быстро развивается синдром полиорганной недостаточности, являющейся причиной гибели [1, 4, 9]. Данная проблема может возникнуть у пациентов любой

возрастной категории [17]. Как правило, септический шок развивается у пациентов, получивших тяжелые сочетанные или комбинированные повреждения с последующей длительной искусственной вентиляцией легких, у больных с тяжелыми перитонитами и панкреатитами, обычно также требующих продленной искусственной вентиляции легких, и у пациентов, страдающих хронической патологией, депрессирующей иммунную систему. При развитии воспаления всегда взаимодействуют эндотелий,

тромбоциты, лейкоциты, коагуляционная система плазмы крови и система комплемента [7, 8, 18]. Эффективная работа иммунитета возможна только при их адекватной мобилизации в процессе ответа острой фазы.

При септическом шоке в условиях нарастающей антигенемии синхронная работа основных систем организма оказывается недостаточной. На фоне гиперцитокинемии в макрофагах, под воздействием TNF, липида A или их комбинации с IL-1, IL-2, INF- $\gamma$  происходит избыточное образование NO [2, 3, 6, 10, 11, 13]. Для разработки новых схем терапии септического шока во многих странах проводятся исследования по применению ингибиторов индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [12, 15, 16]. Полученные данные носят противоречивый характер. При моделировании септического шока в лабораторных условиях разные исследователи используют разные методики. Септический шок, развившийся у пациента и, смоделированный у животного, протекает по-разному. С целью ингибирования iNOS используются разные препараты, которые, естественно, имеют различные точки приложения [14, 19]. Вследствие противоречивых результатов концепция терапии септического шока ингибиторами индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) остается достаточно размытой и, естественно, пока весьма сложно сделать выбор в пользу внедрения какого-то одного препарата для работы в отделениях реанимации.

*Цель настоящего исследования* — определить, оказывают ли ингибиторы iNOS положительное влияние на гемодинамику при септическом шоке у лабораторных животных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 32 самца альбиноса серых крыс массой тела 280–310 г, разведения ГП «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Питание и содержание животных соответствовали нормам биоэтики и правилам надлежащей лабораторной практики. Подопытные крысы были разделены на две группы, «шок» и «шок+АГ» по 16 особей в каждой. В группу «шок» вошли здоровые животные, которым производили моделирование септического шока путем внутривенного введения живой культуры бифидобактерий. Крысам группы «шок+АГ» на десятой минуте вводили аминоксантидин.

Всем крысам под наркозом (внутримышечное введение смеси — кетамин (50 мг/кг)+реланиум (5 мг/кг)) производили катетеризацию бедренной вены и общей сонной артерии. К артериальному катетеру присоединяли принимающую

линию программно-аппаратного комплекса PhysExp (ООО «Cardioprotect», Россия), предназначенного для инвазивного определения показателей гемодинамики у лабораторных животных.

Крысам группы «шок» и «шок+АГ» с 5-й по 10-ю минуты медленно в три приема внутривенно вводили 1,0 мл взвеси живой культуры бифидобактерий (Бифидумбактерин, Микроген НПО ФГУП (НПО «Вирион»), Россия) в дозе (370 мг/кг) в стерильном физиологическом растворе. Крысам группы «шок+АГ» дополнительно вводили аминоксантидин в средней дозировке 150 мг/кг при средней массе тела животного 300 г.

На протяжении всего эксперимента у каждого животного производили непрерывный мониторинг параметров гемодинамики (систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений). Для оценки состояния эндотелия кровеносных сосудов в плазме крови подопытных крыс определяли содержание оксида азота (II) (NO), эндотелиального фактора роста сосудов A (VEGF-A) и тканевого активатора плазминогена (tPA) иммуноферментным методом. Оценку параметров гемостаза производили в плазме крови крыс гемостазиологическим методом; определяли концентрацию и частоту обнаружения растворимых комплексов мономерного фибрина (РКМФ) [5].

Взятие крови для лабораторных исследований производили на 60-й минуте от начала эксперимента путем транскутанной пункции сердца крысы в вакуумные системы с антикоагулянтом K3-EDTA. Обработку крови производили сразу после взятия. Получали обедненную тромбоцитами плазму путем однократного центрифугирования крови с ускорением 1200 g в течение 20 минут.

Статистическую обработку результатов производили при помощи пакета программ SPSS 13.0. Данные представлены в виде  $M \pm SD$  (средняя арифметическая  $\pm$  среднее квадратическое отклонение). Для проверки характера распределения применяли тест Колмогорова–Смирнова. Результаты оценивали, применяя t-критерий Стьюдента (при нормальном характере распределения) и критерий Вилкоксона (при распределении, отличном от нормального). Статистически значимым уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Внутривенное введение крысам живой культуры бифидобактерий вызывает тяжелый септический шок, проявляющийся снижением артериального давления и уменьшением частоты сердечных сокращений (рис. 1).

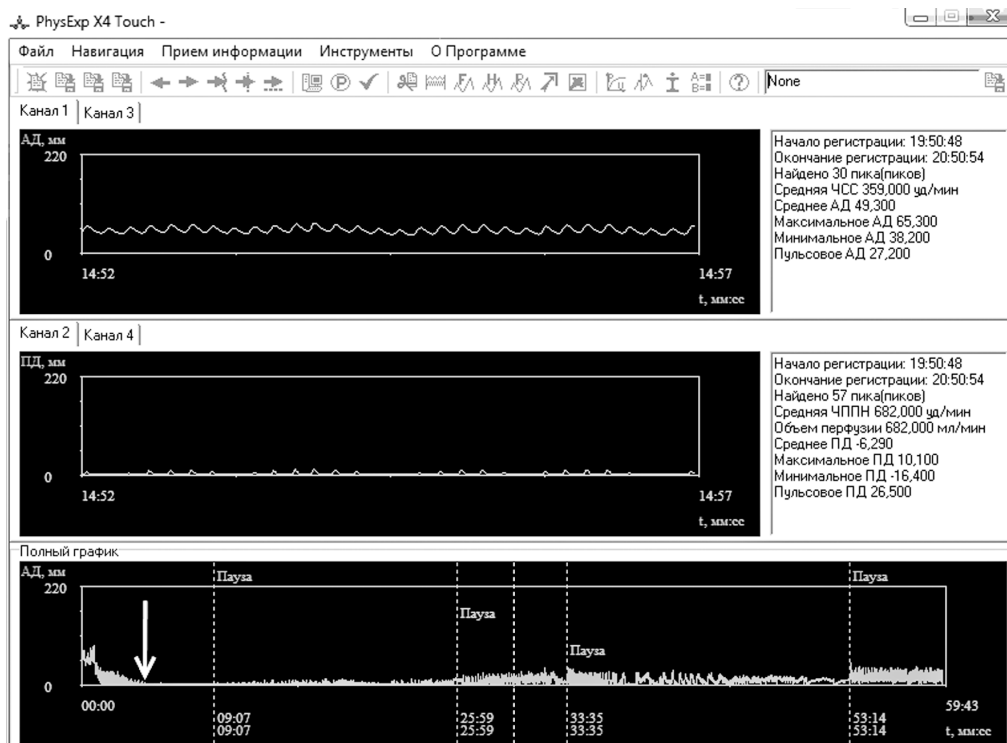


Рис. 1. Графическое представление тяжелого септического шока у крысы через 15 минут после внутривенного введения культуры бифидобактерий

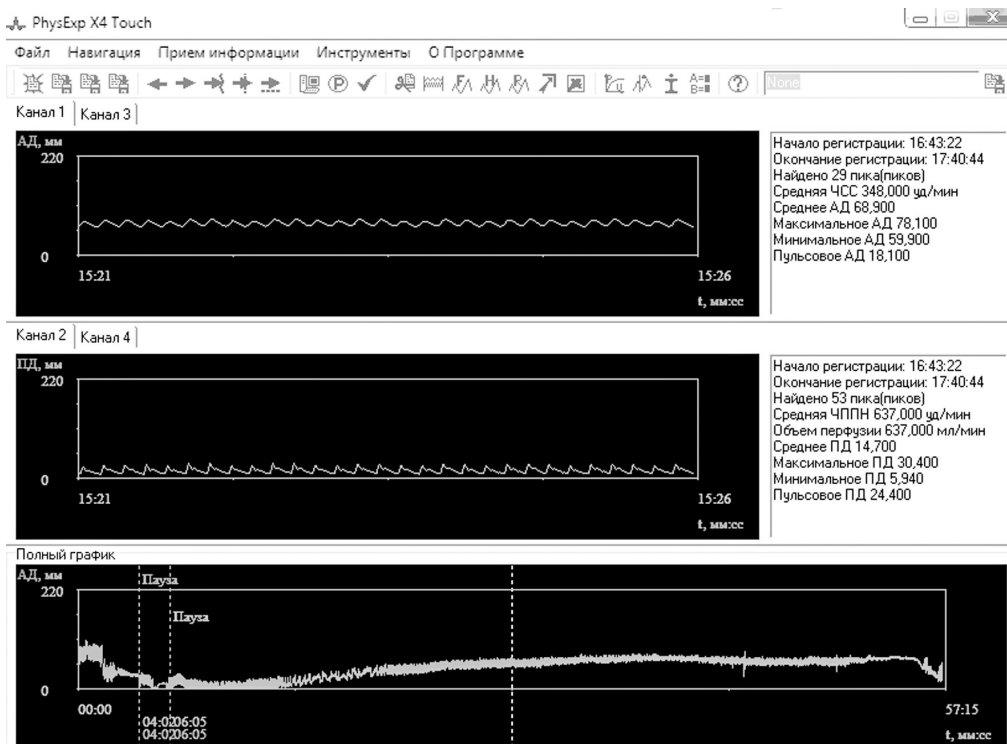


Рис. 2. Графическое представление тяжелого септического шока у крысы с положительной динамикой после введения аминоксидина на 15-й минуте эксперимента

Внутривенное введение подопытным животным аминоксидина на фоне развития характерной картины тяжелого септического шока к 15-й минуте

от начала введения препарата (рис. 2) проявлялось статистически значимым повышением всех исследуемых показателей системной гемодинамики у крыс

группы «шок+АГ», по сравнению с аналогичными показателями у крыс группы «шок» (табл. 1). Выраженные нарушения активности гемостатических механизмов оставались одинаковыми в обеих группах (табл. 2). Показатели артериального давления (систолического — АДсис, диастолического — АДдиаст и среднего — АДср) в группе «шок+АГ» были в среднем на 23 мм рт. ст. больше, чем у крыс группы «шок» ( $p < 0,05$ ): АДсис в группе «шок+АГ» было  $66,54 \pm 11,40$  против  $41 \pm 20,3$  в группе «шок», АДдиаст в группе «шок+АГ» было  $47,49 \pm 10,35$  против  $25 \pm 14,2$  в группе «шок», АДср в группе «шок+АГ» было  $55,86 \pm 10,91$  против  $32 \pm 16,9$  в группе «шок». Показатели ЧСС группы «шок+АГ» достигали нормальных значений ( $335,4 \pm 15,30$  уд/мин) и были в среднем на 66,4 уд/мин выше, чем у крыс группы «шок» ( $269 \pm 63,8$ ), ( $p < 0,05$ ).

Содержание NO у крыс группы «шок» было в среднем на 84,7 мкмоль/л выше, чем у крыс группы «шок+АГ» ( $p < 0,05$ ) ( $220,4 \pm 15,16$  мкмоль/л и  $135,7 \pm 15,37$  мкмоль/л, соответственно). Физиологическая гемостатическая активность эндотелия у животных группы «шок» и «шок+АГ», оказалась неизменной. Это проявлялось незначительным колебанием концентрации в крови крыс VEGF-A, содержания tPA — важного эффектора фибринолитической системы организма и РКМФ (табл. 2).

Как и в нашем исследовании, в работе ученых Техасского медицинского университета [10], изучавших особенности гипоксической вазоконстрикции сосудов малого круга кровообращения на моде-

ли септического шока с внутривенным введением *Pseudomonas aeruginosa*, показана ведущая роль оксида азота в нарушениях гемодинамики, а также положительное влияние на нее ингибиторов iNOS. На модели септического шока с внутривенным введением живой культуры бифидобактерий мы тоже получили положительный эффект на гемодинамику селективного ингибитора iNOS. Давно известно, что ингибиторы NO повышают вазоконстрикторную способность сосудов, однако параллельно происходит повышение давления в малом круге кровообращения, т.к. при использовании неселективных ингибиторов синтазы NO развивается гипертензия в малом круге кровообращения [13]. При использовании селективного ингибитора синтазы оксида азота нам удалось доказать, что применение препаратов, снижающих концентрацию NO в кровотоке, предотвращает гипотензию во время септического шока. Другими авторами в исследовании барьерной функции эндотелия в ответ на грамм-положительную стимуляцию продемонстрирована способность селективных ингибиторов оксида азота на начальном этапе вызывать у крыс дозозависимое снижение легочного и системного артериального давления, но затем повышать сосудистый тонус и сердечный выброс [8]. Нам в своей работе не удалось обнаружить уменьшения легочного и системного артериального давления, а только положительное влияние на гемодинамику в виде плавного восстановления общего периферического сосудистого сопротивления.

Таблица 1

Показатели системной гемодинамики у крыс при внутривенном введении живой культуры бифидобактерий и аминокислотина (M $\pm$ SD)

| Исследуемый показатель        | Исследуемые группы крыс |                     |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|
|                               | шок                     | шок + АГ            |
| АД систолическое, мм рт. ст.  | $41 \pm 20,3$           | $66,54 \pm 11,40^*$ |
| АД диастолическое, мм рт. ст. | $25 \pm 14,2$           | $47,49 \pm 10,35^*$ |
| АД среднее, мм рт. ст.        | $32 \pm 16,9$           | $55,86 \pm 10,91^*$ |
| ЧСС, уд/мин                   | $269 \pm 63,8$          | $335,4 \pm 15,30^*$ |

\* — отличия от группы «шок» достоверны на принятом уровне значимости

Таблица 2

Состояние эндотелия и системы гемостаза у крыс при внутривенном введении живой культуры бифидобактерий и аминокислотина (M $\pm$ SD)

| Исследуемый показатель | Группа крыс       |                     |
|------------------------|-------------------|---------------------|
|                        | шок               | шок + АГ            |
| NO, мкмоль/л           | $220,4 \pm 15,16$ | $135,7 \pm 15,37^*$ |
| VEGF-A, пг/мл          | $7,9 \pm 1,13$    | $11,2 \pm 1,69^*$   |
| tPA, нг/мл             | $9,9 \pm 1,03$    | $8,9 \pm 0,5^*$     |
| РКМФ, %                | 100*              | 100*                |

\* — отличия от группы «шок» достоверны на принятом уровне значимости

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутривенное введение крысам живой культуры бифидобактерий — адекватная и эффективная модель септического шока с характерными изменениями системной гемодинамики подопытных животных, развитием эндотелиальной дисфункции и активацией системы гемостаза в ответ на бактериемию. Ингибиторы iNOS оказывают положительное влияние на гемодинамику при развитии этой модели септического шока. Оксид азота — не единственный фактор в развитии гипотонии при септическом шоке. Ингибиторы iNOS, вероятно, могут влиять на дозы вазопрессоров, используемых в терапии септического шока, способствуя улучшению микроциркуляции, и лучшей оксигенации тканей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Пшениснор К.В. Современные принципы диагностики и интенсивной терапии септического шока у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011; 3: 31–6.
2. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических ферментов. Цитокины и воспаление. 2004; 3: 28–34.
3. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник. Соросовский образовательный журнал. 2000; 6 (12): 12–8.
4. Струков Д.В., Васильев А.Г., Александрович Ю.С. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. Педиатр. 2014; 5 (2): 81–7.
5. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А., Беспалов В.Г., Панченко А.В., Муразов Я.Г. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 33 (1): 148–53.
6. Avontuur J.A.M., Bruining H.A., Ince C. Inhibition of Nitric Oxide Synthesis Causes Myocardial Ischemia in Endotoxemic Rats. American Heart Association. 1995; 36: 11–28.
7. Broderick K.E., Singh V., Zhuang S. et al. Nitric oxide scavenging by the cobalamin precursor cobinamide. J. Biol. Chem. 2005; 280 (20): 8678–85.
8. Bruins M.J., Soeters P.B., Lamers W.H. et al. L-arginine supplementation in hyperdynamic endotoxemic pigs: effect on nitric oxide synthesis by the different organs. Crit Care Med. 2002; 30: 508–17.
9. Dellinger P.R., Mitchell M.L., Andrew R. Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: Special Article February. 2013; 41 (2): 232–9.
10. Deutz N.E.P., Hallemeesch M.M., Lamers W.H. et al. The role of iNOS and eNOS in the in vivo reduction of gut glutamine consumption after endotoxin treatment in mice. FASEB J. 2002; 16 (1): 6–22.
11. Hallemeesch M.M., Soeters P.B., Deutz N.E.P. Renal arginine and protein synthesis are increased during early endotoxemia in mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2002; 282: 216–23.
12. Kent Doi., Asada L., Peter S.T. Star. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. J Clin Invest. 2009; 119 (10): 2868–2878.
13. Kim H.W., Greenburg A.G. Nitric oxide scavenging, alone or with nitric oxide synthesis inhibition, modulates vascular hyporeactivity in rats with intraperitoneal sepsis. Shock. 2002; 17 (4): 423–6.
14. Korb R., Tim D.W., Richard J. G., John R.V. The effect of nitric oxide synthase inhibition on the plasma fibrinolytic system in septic shock in rats. Br. J. Pharmacol. 1994; 112: 289–91.
15. Mathiak G., Szewczyk D., Abdullah F. An improved clinically relevant sepsis model in the conscious rat. Crit Care Med. 2000; 28 (6): 1947–52.
16. Price S., Mitchell J.A., Anning P.B. et al. Type II nitric oxide synthase activity is cardio-protective in experimental sepsis. Eur. J. Pharmacol. 2003; 472: 111–8.
17. Scott J.A., McCormack D.G. Selective in vivo inhibition of inducible nitric oxide synthase in a rat model of sepsis. The American Physiological Society. 1999; 42: 24–32.
18. Soeters P.B., Hallemeesch M.M., Bruins M.J. Quantitative in vivo assessment of arginine utilization and nitric oxide production in endotoxemia. Am J Surg. 2002; 183 (4): 480–8.
19. Wink D.A., Miranda K.M., Espey M.G. et al. Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide. Antioxid Redox Signal. 2001; 3 (3): 203–13.

## REFERENCES

1. Aleksandrovich Ju.S., Pshenisnov K.V. Sovremennye principy diagnostiki i intensivnoj terapii septicheskogo shoka u detej [Contemporary principles of diagnostics and intensive therapy of septic shock in children]. Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anestezologii i reanimatologii. 2011; 3: 31–6. (in Russian).
2. Lysikova M., Val'd M., Masinovski Z. Mechanizmy vospalitel'noj reakcii i vozdejstvie na nih s pomoshh'ju proteoliticheskikh fermentov [Inflammatory reaction mechanisms and the influence of proteolytic enzymes]. Citokiny i vospalenie. 2004; 3: 28–34. (in Russian).
3. Sosunov A.A. Oksid azota kak mezhkлетochnyj posrednik [Nitrogen oxide as intercellular messenger]. Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal. 2000; 6 (12): 12–8. (in Russian).

4. Strukov D.V., Vasiliev A.G., Aleksandrovich Yu.S. Aktual'nye problemy sepsisa i septicheskogo shoka [Actual problems of sepsis and septic shock]. *Pediatr.* 2014; 5 (2): 81–87. (in Russian).
5. Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Dement'eva E.A., Bespalov V.G., Panchenko A.V., Murazov Ja.G. Sravnitel'naja harakteristika narushenij raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krysa pri razvitii jeksperimental'nyh opuholej razlichnogo gistologicheskogo tipa [Comparative characteristics of impaired plasma component of hemostasis system in rats with development of experimental tumors of various histologic type]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2011; 33 (1): 148–53. (in Russian).
6. Avontuur J.A.M., Bruining H.A., Ince C. Inhibition of Nitric Oxide Synthesis Causes Myocardial Ischemia in Endotoxemic Rats. *American Heart Association.* 1995; 36: 11–28.
7. Broderick K.E., Singh V., Zhuang S. et al. Nitric oxide scavenging by the cobalamin precursor cobinamide. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(28): 8678–85.
8. Bruins M.J., Soeters P.B., Lamers W.H. et al. L-arginine supplementation in hyperdynamic endotoxemic pigs: effect on nitric oxide synthesis by the different organs. *Crit Care Med.* 2002; 30: 508–17.
9. Dellinger P.R., Mitchell M.L., Andrew R. Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: Special Article February. 2013; 41 (2): 232–9.
10. Deutz N.E.P., Hallemesch M.M., Lamers W.H. et al. The role of iNOS and eNOS in the in vivo reduction of gut glutamine consumption after endotoxin treatment in mice. *FASEB J.* 2002; 16: 782–6–22.
11. Hallemesch M.M., Soeters P.B., Deutz N.E.P. Renal arginine and protein synthesis are increased during early endotoxemia in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 282: 216–23.
12. Kent Doi., Asada L., Peter S.T. Star. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest.* 2009; 119 (10): 2868–2878.
13. Kim H.W., and Greenburg A.G. Nitric oxide scavenging, alone or with nitric oxide synthesis inhibition, modulates vascular hyporeactivity in rats with intra-peritoneal sepsis. *Shock.* 2002; 17(7): 423–6.
14. Korbut R., Tim D.W., Richard J. G., John R.V. The effect of nitric oxide synthase inhibition on the plasma fibrinolytic system in septic shock in rats. *Br. J. Pharmacol.* 1994; 112: 289–91.
15. Mathiak G., Szewczyk D., Abdullah F. An improved clinically relevant sepsis model in the conscious rat. *Crit Care Med.* 2000; 28 (6): 1947–52.
16. Price S., Mitchell J.A., Anning P.B. et al. Type II nitric oxide synthase activity is cardio-protective in experimental sepsis. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 472: 111–8.
17. Scott J.A., McCormack D.G. Selective in vivo inhibition of inducible nitric oxide synthase in a rat model of sepsis. *The American Physiological Society.* 1999; 42: 24–32.
18. Soeters P.B., Hallemesch M.M., Bruins M.J. Quantitative in vivo assessment of arginine utilization and nitric oxide production in endotoxemia. *Am J Surg.* 2002; 183(4): 480–8.
19. Wink D.A., Miranda K.M., Espey M.G. et al. Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide. *Antioxid Redox Signal.* 2001; 3(3): 203–13.

#### ◆ Информация об авторах

*Струкров Данила Викторович* — аспирант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dstrukov@yandex.ru.

*Васильев Андрей Глебович* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

*Александрович Юрий Станиславович* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: jalex1963@mail.ru.

*Strukov Danila Viktorovich* — Postgraduate Student. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dstrukov@yandex.ru.

*Vasiliev Andrey Glebovich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Dept. of Pathophysiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

*Alexandrovich Yuriy Stanislavovich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Dept. of Anesthesiology and reanimatology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: jalex1963@mail.ru.

УДК: 615.9:547.263:612.017]-092.9  
DOI: 10.17816/PED6451-55

## СТРОЕНИЕ ТИМУСА И БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС В РЕЗУЛЬТАТЕ АНТЕНАТАЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ЭТАНОЛА

© П. В. Пугач<sup>1</sup>, С. В. Круглов<sup>1</sup>, Н. Р. Карелина<sup>2</sup>, Д. В. Бреусенко<sup>2</sup>, С. Ю. Бажин<sup>1</sup>, С. А. Круговихин<sup>1</sup>,  
Н. А. Мамерзаев<sup>1</sup>, Д. А. Молчанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** Настоящее исследование предпринято с целью изучить особенности строения тимуса и краниальных брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс, произошедшие в результате антенатальной алкогольной интоксикации. В работе использован комплекс морфометрических, анатомических и гистологических методов. Исследование краниальных брыжеечных лимфатических узлов выполнено на 45 новорожденных крысах, родившихся от 18 самок беспородных белых крыс семимесячного возраста. Исследования проводились с соблюдением приказа МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. и приказа Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.1984 г. «О правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных». Самки, от которых было получено исследованное потомство, подвергались воздействию 15%-го раствора этанола в качестве единственного источника жидкости на протяжении 1 недели, одного и трех месяцев до наступления беременности и во время ее течения. Показано, что в зависимости от длительности прегравидарного воздействия этанола происходят прогрессивные изменения в строении тимуса и краниальных брыжеечных лимфатических узлов. В тимусе, как и в лимфатических узлах, уменьшается количество лимфоидных клеток и увеличивается содержание стромальных элементов. В лимфоузлах отмечаются значительные изменения в строении синусной системы. Степень выраженности выявленных морфологических изменений обусловлена продолжительностью воздействия алкоголя на систему мать–плацента–плод.

**Ключевые слова:** антенатальное влияние этанола; тимус; лимфатические узлы.

## THE STRUCTURE OF THE THYMUS AND MESENTERIC LYMPH NODES OF NEWBORN RATS AS A RESULT OF THE PRENATAL INFLUENCE OF ETHANOL

© P. V. Pugach<sup>1</sup>, S. V. Kruglov<sup>1</sup>, N. R. Karelina<sup>2</sup>, D. V. Breusenko<sup>2</sup>, S. Yu. Bazhin<sup>1</sup>, S. A. Krugovikhin<sup>1</sup>,  
N. A. Mamerzaev<sup>1</sup>, D. A. Molchanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** The present study was undertaken to examine the structural features of the thymus and cranial mesenteric lymph nodes of newborn rats that have occurred as a result of antenatal alcohol intoxication. We used a set of morphometric, anatomical and histological methods. A study of the cranial mesenteric lymph nodes performed on 45 newborn rats born to 18 female mongrel white rats seven months of age. The studies were conducted in compliance with the order of the Ministry of Health of the USSR N 755 from 12.08.1977 and the order of the Ministry of Higher and Secondary Special Education of the USSR from 13.11.1984, "On the rules of work with experimental animals". Females, on which was received investigated offspring exposed to 15 % ethanol as the sole source of fluid for 1 week, one and three months before pregnancy, during pregnancy and after its completion. It is shown that depending on the duration of pregravid exposure to ethanol occur progressive changes in the structure of the thymus and cranial mesenteric lymph nodes. In the thymus, as well as in the lymph nodes, decreases the number of lymphoid cells and stromal elements content increases. In lymph nodes there are significant changes in the structure of the sinus system. The severity of the identified morphological changes due to the duration of the effects of alcohol on the system "mother-placenta-fetus".

**Key words:** antenatal influence of ethanol; thymus; lymph nodes.

В настоящее время алкоголизм является одной из самых острых медико-социальных проблем. Алкоголь вызывает значительные изменения в строении и функции большинства систем организма [1, 3]. Воздействие различных неблагоприятных фак-

торов внешней и внутренней среды на систему мать–плацента–плод изменяет структуру лимфоидных органов и, как следствие, их функциональные характеристики [2, 6]. В многочисленных исследованиях подробно описаны изменения этих органов,

предложены варианты коррекции выявленных патоморфологических нарушений. Однако действие этанола как медико-социального агента в этом аспекте освещено лишь в единичных работах [4, 5, 7].

*Цель исследования* — изучить особенности строения тимуса и брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс после антенатальной алкогольной интоксикации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование краниальных брыжеечных лимфатических узлов выполнено на 45 новорожденных крысах, родившихся от 18 самок беспородных белых крыс семимесячного возраста. Исследования проводились с соблюдением всех этических принципов<sup>1</sup>.

Самки крыс были разделены на 3 группы: одну контрольную и две экспериментальные. В ежедневный рацион животных контрольной группы входил сухой комбикорм и питьевая вода. Животные экспериментальных групп также получали комбикорм, а в качестве единственного источника жидкости 15%-й раствор этанола до наступления и во время беременности. Экспериментальные группы выделены в зависимости от длительности воздействия этанола на самок до наступления беременности. I экспериментальная группа — животные получали этанол на протяжении одной недели до наступления беременности; II и III группы — самки находились под воздействием 15%-го раствора этанола в течение одного и трех месяцев до наступления беременности соответственно.

Декапитация новорожденных животных проводилась под наркозом (пары хлороформа).

Для изучения брыжеечных лимфатических узлов под бинокулярной лупой МБС-2 выделяли комплекс, состоящий из брыжейки тонкой кишки, брыжеечных сосудов и нервов, а также лимфоидной и жировой ткани, расположенной в корне брыжейки тонкой кишки и других производных брюшины.

Краниальные брыжеечные лимфатические узлы (КБЛУ) у новорожденных крыс располагаются между листками брыжейки тонкой кишки по ходу краниальной брыжеечной артерии. Их топографически можно разделить на три группы. 1-я топографическая группа объединяет узлы, расположенные в начальном отрезке краниальной брыжеечной артерии и ее ветвей, до места отхождения от нее подвздошно-ободочной артерии; 2-я топографическая груп-

па лимфатических узлов локализуется в брыжейке тонкой кишки, по ходу продолжения краниальной брыжеечной артерии и подвздошно-ободочной артерии; 3-я топографическая группа состоит из узлов, расположенных в области илеоцекального угла на нижнемедиальной поверхности слепой кишки или в подвздошно-слепок кишечной связке, на некотором расстоянии от илеоцекального угла.

Выделенный комплекс размещали на плотной бумаге и фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина. Серийные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, азур II и эозином, по Ван Гизону, по Вейгерту и импрегнировали солями серебра по Футу.

Определяли топографию брыжеечных лимфатических узлов относительно краниальной брыжеечной артерии и ее ветвей, их количество и форму. Форму лимфатических узлов оценивали в соответствии с рекомендациями Ю.И. Бородина и др. Продольные и поперечные размеры узлов измеряли при помощи программы Scope Photo, для подсчета площади узлов использовали программу Image. Структуру КБЛУ изучали при помощи светового микроскопа МИКРОМЕД-3 со съемной камерой LEVENHOOK. Все морфометрические параметры измерялись на срединных продольных срезах, проходящих ворота узла. Размеры структур узла и клеточный состав КБЛУ определяли в 10 полях зрения у 10 животных. Полученные цифровые показатели обрабатывались с использованием статистического пакета Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У новорожденных крыс, родившихся от самок, находившихся под воздействием 15%-го раствора этанола в течение одной недели до наступления беременности, в структуре тимуса наблюдаются значительные изменения. Дольки органа отличаются выраженным полиморфизмом своих размеров. Изменяется абсолютное и относительное содержание клеток лимфоидного ряда, появляются признаки акцидентальной инволюции. На фоне тотального уменьшения числа лимфоидных элементов, в субкапсулярной зоне органа отмечается увеличение количества малых лимфоцитов и значительное уменьшение числа больших лимфоцитов. При этом во внутренней кортикальной зоне коры резко увеличено количество средних лимфоцитов. В части долек отмечается опустошение «клеток-нянек». По сравнению с контрольными показателями, в корковом веществе тимуса наблюдается большее количество фигур митозов. Выявлено увеличение числа фагоцитов, в цитоплазме большинства которых видны фагоцитированные лимфоциты и их фрагмен-

<sup>1</sup> Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» и приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.1984 г. «О правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных».

ты. Помимо этого в корковом веществе увеличено количество деэпителизированных участков, наряду с выраженной дефрагментацией. Тимусные тельца в мозговом веществе немногочисленны (не более трех), они имеют тенденцию к слиянию; в некоторых долях органа тимусные тельца обнаруживаются также в корковом веществе.

Изменения брыжеечных лимфатических узлов у этой же группы крыс затрагивают синусы, строму, лимфоидные элементы и сосудистый компонент. Подкапсульный синус имеет участки локальных изменений просвета. По сравнению с контролем показатель ширины просвета этого синуса увеличен или уменьшен в 1,5–2 раза. Капсула узла характеризуется гипертрофией своих соединительнотканых и мышечных элементов. Отмечается снижение общего количества лимфоцитов без изменений популяционного соотношения. В паренхиме некоторых узлов, особенно в области участков значительного сужения подкапсульного синуса, заметны участки с резким снижением количества лимфоцитов, и даже обнажения ретикулярной стромы.

У второй группы новорожденных крыс, родившихся от самок, находившихся под воздействием 15%-го раствора этанола на протяжении одного месяца до начала беременности, выявлены более резкие изменения в строении тимуса. В части долек органа граница между корковым и мозговым веществом стерта. Причем постепенное исчезновение границы более выражено в периферических участках долек. В мозговом веществе много мелких тимусных телец, в некоторых долях их количество достигает пятнадцати. Междольковые и внутридольковые сосуды резко расширены, нередко обнаруживаются кровоизлияния диапедезного характера. По ходу междольковых сосудов обнаружена выраженная лимфоцитарная инфильтрация междольковой соединительной ткани. Все эти изменения в строении тимуса дополняются уменьшением количества клеток лимфоидного ряда во всех функциональных зонах.

В брыжеечных лимфатических узлах этой же группы крыс выявлены значительные морфологические изменения. На всех препаратах лимфоузлов определены резко расширенные промежуточные синусы коркового и мозгового вещества при относительно небольшом расширении краевого синуса. В некоторых лимфатических узлах наблюдались немногочисленные (по сравнению с контролем) сформированные лимфоидные узелки. Общее количество лимфоцитов уменьшено, но наиболее резко — в мозговом веществе. В сформированных лимфоидных узелках наблюдались участки инкапсуляции разрушенных лимфоидных и стромальных

клеточных элементов в зоне будущего герминативного центра. В местах формирующихся узелков нередко очаги массивных кровоизлияний. Указанные структурные изменения в брыжеечных лимфатических узлах этой подопытной группы животных характерны лишь для узлов, имеющих бобовидную форму. В лимфоузлах лентовидной формы морфологическая картина несколько иная. Отмечается значительное расширение краевого синуса, при этом в его ретикулярных клетках обнаружен выраженный отек, что приводит к лимфостазу в некоторых участках синуса. Кроме этого, в паренхиме лимфоузлов лентовидной формы отсутствовали массивные кровоизлияния, в то время как наблюдались многочисленные диапедезные кровоизлияния.

У новорожденных крыс третьей подопытной группы, родившихся от самок, находившихся под воздействием 15%-го раствора этанола на протяжении трех месяцев до наступления беременности, наблюдались наиболее выраженные изменения в строении тимуса и брыжеечных лимфатических узлов. Размеры долек тимуса были значительно уменьшены, а их структура отличалась ярко выраженным полиморфизмом. В части долек сохранялась дифференцировка на корковое и мозговое вещество, в ряде других граница между корковым и мозговым веществом не определялась, а в некоторых долях обнаружен феномен инверсии слоев. Выявлены долики с явлениями преколлапса, но опустошение «клеток-нянек» было выражено слабо. Отличительной особенностью строения долек тимуса у крыс этой группы явилось наличие гигантских тимусных телец. В ряде случаев их площадь составляла до 1/10 площади среза долики. Наблюдался отек и утолщение междольковой соединительной ткани. Все внутридольковые сосуды были резко расширены (до 4 раз) с признаками патоморфологических изменений стенок.

Степень расширения просвета краевого синуса брыжеечных лимфатических узлов у животных этой группы, сопоставима с таковой у крыс первой подопытной группы. Паренхима лимфоузлов характеризовалась снижением количества лимфоидных элементов, главным образом за счет больших и малых лимфоцитов, которые были единичны в поле зрения. Как результат многочисленных кровоизлияний, в паренхиме определялось большое количество эритроцитов. Формирующиеся лимфоидные узелки выявлялись лишь в небольшом количестве узлов.

Таким образом, антенатальное воздействие алкоголя вызывает значительные изменения структуры центральных и периферических органов иммунной системы у новорожденных крыс. Степень выражен-

ности выявленных морфологических изменений обусловлена продолжительностью воздействия алкоголя на систему мать–плацента–плод.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер В.Б. Алкоголизм. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. Долгова М.А. Особенности строения органов иммунной системы материнского и развивающегося организмов в условиях нормы и воздействия лекарственных препаратов. В кн.: Морфология и развитие органов иммунной системы: сб. тр. М.–Пермь; 1988; 18.
3. Курч Н.М., Самусева Н.Л., Арзамасова О.А. Эмбрио- и фетотоксические эффекты этаноловой интоксикации у пренатально алкоголизированных животных. Журнал теоретической и практической медицины. 2011; 8 (Спец. вып.): 175–8.
4. Надыров Н.А. Постнатальное развитие и реактивность тимуса у потомства крыс алкоголизированных во время беременности. Автореф. дис... канд. мед. наук. Караганда; 1991.
5. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р. Особенности строения тимуса и краниальных брыжеечных лимфатических узлов у новорожденных крыс после пренатального воздействия этанола. Морфология. 2013; 144 (4): 30–5.
6. Смирнова О.Ю., Денисова Г.Н. Структура зачатка лимфатического узла крыс после пренатального воздействия стресс-факторов нерадикационной природы. Морфология. 2012; 141 (3): 144–5.
7. Торбек В.Э. Морфофункциональное состояние ретикулоэпителиальных клеток тимуса у потомства алкоголизированных крыс. Морфология. 2010; 137(4): 91.
8. nizmov v usloviyah normy i vozdeystviya lekarstvennykh preparatov [Features of a structure of the immune system organs of the maternal and developing organisms in the conditions of norm and influence of medicines]. In: Morfologiya i razvitie organov immunoj sistemy. M.–Perm; 1988. 18. (in Russian).
9. Kurch N.M. Samuseva N.L., Arzamasova O.A. Jembrio- i fetotoksicheskie jeffekty jetanolovoj intoksikacii u prenatal'no alkogolizirovannyh zhivotnyh [Embryo- and fetototoxic effects of ethanol intoxication at animals after prenatal alcoholisation]. Zhurnal teoreticheskoj i prakticheskoj mediciny. 2011; 8 (Spec. vyp.): 175–8. (in Russian).
10. Nadyrov N.A. Postnatal'noe razvitie i reaktivnost' timusa u potomstva krys alkogolizirovannyh vo vremja beremennosti [Postnatal development and reactivity of thymus in posterity of rats the alcoholising during pregnancy. Avtoref. diss... kand. med. nauk. Karaganda; 1991. (in Russian).
11. Pugach P.V., Kruglov S.V., Karelina N.R. Osobennosti stroenija timusa i kranial'nyh bryzhechnyh limfaticeskikh uzlov u novorozhdennyh krys posle prenatal'nogo vozdeystviya jetanola [Features of the thymus and the cranial mesenteric lymph nodes structure at newborn rats after prenatal influence of ethanol]. Morfologija. 2013; 144 (4): 30–5. (in Russian).
12. Smirnova O.Ju., Denisova G.N. Struktura zachatka limfaticeskogo uzla krys posle prenatal'nogo vozdeystviya stress-faktorov neradiacionnoj prirody [Structure of rats lymph node germs after prenatal influence of stress factors of not radiation nature]. Morfologija. 2012; 141 (3): 144–5. (in Russian).
13. Torbek V.Je. Morfofunkcional'noe sostojanie retikuloepitelial'nyh kletok timusa u potomstva alkogolizirovannyh krys [Morph functional state the reticuloepithelial cells of thymus at posterity the alcoholising rats. Morfologija. 2010; 137 (4): 91. (in Russian)

## REFERENCES

1. Al'tshuler V.B. Alkogolizm [Alcoholism] M.: GJeOTAR-Media, 2010. (in Russian).
2. Dolgova M.A. Osobennosti stroenija organov immunoj sistemy materinskogo i razvivajushhegosja orga-

## ◆ Информация об авторах

*Пугач Петр Владимирович* — канд. мед. наук, доцент, заведующий. Кафедра морфологии человека. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: Petr.Pugach@szgmu.ru.

*Круглов Сергей Владимирович* — канд. мед. наук, доцент. Кафедра морфологии человека. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: sergei.kruglov@szgmu.ru.

*Pugach Petr Vladimirovich* — MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Human Morphology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: Petr.Pugach@szgmu.ru.

*Kruglov Sergey Vladimirovich* — MD, PhD, Associate Professor, Department of Human Morphology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: sergei.kruglov@szgmu.ru.

## ◆ Информация об авторах

*Карелина Наталья Рафаиловна* — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра анатомии человека. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: karelina\_nr@gpmu.ru.

*Karelina Natalia Rafailovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: karelina\_nr@gpmu.ru.

*Бреусенко Дмитрий Витальевич* — ординатор. Заведующий оториноларингологическим отделением клиники. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: karelina\_nr@gpmu.ru.

*Breusenko Dmitriy Vitalievich* — Resident Doctor. Head of ENT Department of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: karelina\_nr@gpmu.ru.

*Бажин Степан Юрьевич* — аспирант. Кафедра морфологии человека. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: s.krugovikhin@szgmu.ru.

*Bazhin Stepan Yurevich* — Postgraduate Student, Department of Human Morphology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: s.krugovikhin@szgmu.ru.

*Круговихин Станислав Александрович* — аспирант. Кафедра морфологии человека. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: s.krugovikhin@szgmu.ru.

*Krugovikhin Stanislav Alexandrovich* — Postgraduate Student, Department of Human Morphology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: s.krugovikhin@szgmu.ru.

*Мамерзаев Нариман Алимierzоевич* — аспирант. Кафедра морфологии человека. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: s.krugovikhin@szgmu.ru.

*Mamerzaev Nariman Alimirzoevich* — Postgraduate Student, Department of Human Morphology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: s.krugovikhin@szgmu.ru.

*Молчанов Даниил Александрович* — ассистент. Кафедра морфологии человека. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: s.krugovikhin@szgmu.ru.

*Molchanov Daniil Alexandrovich* — Assistant Professor, Department of Human Morphology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: s.krugovikhin@szgmu.ru.



## ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ, ПРОВЕДЕННОГО В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

© С. В. Иванова<sup>1</sup>, С. А. Кулева<sup>1,2</sup>, Э. Д. Гумбатова<sup>1</sup>, М. Б. Белогурова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** Увеличение числа выживших после лечения злокачественных заболеваний во всем мире приводит к накоплению сведений о различных неблагоприятных поздних эффектах и осложнениях проведенной агрессивной терапии. Одним из осложнений комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей нередко являются гепатотоксичность и гастро-интестинальная токсичность. В статье рассматриваются вопросы возникновения желудочно-кишечных осложнений после лучевой и химиотерапии. Описаны клиническая картина, возможности диагностики и лечения основных заболеваний и синдромов, связанных с последствиями специфического лечения. Среди инфекционных осложнений акцентировано внимание читателя на таких грозных заболеваниях, как криптоспориоз, цитомегаловирусная инфекция, а также вирусные гепатиты В и С. Наиболее частыми последствиями облучения органов брюшной полости являются постлучевой энтерит и вено-окклюзионная болезнь печени, возникновение которой ассоциировано с сочетанным применением цитостатических препаратов и облучения области печени. Развитие гепатотоксичности нередко ассоциировано с проведением высокодозной полихимиотерапии с аллогенной или аутологичной пересадкой периферических стволовых клеток крови, а также с длительным приемом метотрексата у больных с острым лимфобластным лейкозом на этапе поддерживающей терапии. В статье подробно описаны фазы метаболизма лекарственных веществ в печени и патогенез их нарушений. Даны рекомендации по диспансерному наблюдению и обследованию больных с выявленными нарушениями со стороны желудочно-кишечной и гепатобилиарной систем.

**Ключевые слова:** дети; желудочно-кишечный тракт; отдаленные последствия; желудочно-кишечные осложнения; гепатотоксичность.

## GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS OF CANCER TREATMENT IN CHILDHOOD

© S. V. Ivanova<sup>1</sup>, S. A. Kuleva<sup>1,2</sup>, E. D. Gumbatova<sup>1</sup>, M. B. Belogurova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N. N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** Gastrointestinal and liver toxicity are ones of the complications of combined modality treatment for malignant tumors in childhood. Issues of gastrointestinal complications after radiation therapy and chemotherapy are considered in article. We describe the clinical presentation, diagnosis and treatment of diseases and syndromes associated with the effects of the specific treatment. Among infectious complications accented reader's attention to such serious complication such as cryptosporidiosis, cytomegalovirus infection, and viral hepatitis B and C. Described in detail the clinical pattern of cytomegalovirus hepatitis and enterocolitis. The most common effects of abdominal irradiation are post-radiation enteritis and venoocclusive disease, the occurrence of which is associated with concomitant use of cytotoxic drugs and radiation the liver. Often the development of hepatotoxicity is associated with high-dose chemotherapy with allogeneic or autologous stem cell transplantation, as well as prolonged use of methotrexate in patients with acute lymphoblastic leukemia at the stage of maintenance therapy. The article describes the phase drug metabolism in the liver and pathogenesis of disorders. This article lists the chemotherapy agents, the use of which in the schemes of chemotherapy can induce the development of hepatocellular toxicity. Recommendations for dispensary observation and examination of patients with identified disorders of the gastrointestinal and hepato-biliary system.

**Key words:** children; gastrointestinal tract; late effects; gastrointestinal complications; hepatotoxicity.

В последние десятилетия отмечается заметный рост показателей выживаемости при большинстве злокачественных новообразований у детей и подростков. По мере улучшения результатов лечения во всем мире увеличивается популяция взрослых, которые в детском возрасте были подвергнуты противоопухолевой терапии. С ростом числа выживших пациентов накапливаются сведения о частоте побочных эффектов и отдаленных последствий лечения.

Противоопухолевая терапия большинства злокачественных новообразований оказывает токсическое воздействие на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Особенно это касается детей, так как клетки детского организма обладают высокой пролиферативной активностью и, соответственно, более чувствительны к цитостатическим эффектам химио- и лучевой терапии. На появление отдаленных последствий нередко оказывают влияние нарушение проницаемости, воспаление слизистой кишечника, активация воспалительного ответа и освобождение цитокинов и свободных радикалов кислорода, нутриционный статус больного и бактериальная флора кишечника. Все эти факторы могут провоцировать появление энтеропатии и мальабсорбции непосредственно во время специфического лечения [15]. Увеличение проницаемости слизистого барьера тонкой и толстой кишки для бактерий способствует возникновению септицемии у иммунокомпроментированных больных. Ферментативная недостаточность поджелудочной железы приводит к мальабсорбции жиров, что усугубляет нарушения в нутриционном статусе. Провоцирует развитие мальабсорбции дефицит витаминов, минералов и других антиоксидантов — важных кофакторов, участвующих в защите мембран эритроцитов от свободных радикалов.

У излеченных после комбинированной терапии больных с вторичными иммунодефицитами, особенно после трансплантации костного мозга, причиной смертности иногда становится инфекционное заболевание ЖКТ. Наиболее часто среди этиологических факторов инфекций выделяют криптоспоридию и цитомегаловирус.

Спектр клинических проявлений криптоспоридиоза достаточно широк. Наиболее часто эта инфекция манифестирует массивной диареей от 3 до 6 литров в сутки. Потеря жидкости и электролитов быстро приводит к развитию симптомов обезвоживания и выраженных нарушений волемического и водно-электролитного состояний. Из неспецифических симптомов могут отмечаться боли в животе, тошнота и рвота, особенно в тех случаях, когда криптоспоридии поражают желудок. Крайне редко при данной

патологии возникают субфебрильное повышение температуры тела и гриппоподобный синдром — миалгия, головная боль, слабость, анорексия. Этиотропного лечения криптоспоридиоза на настоящий момент не существует, терапия сводится к коррекции водно-электролитного дисбаланса.

Способность цитомегаловируса реактивироваться и инвазировать желудочно-кишечный эпителий приводит к развитию вторичных васкулитов, нарушению кровообращения в подслизистом слое и появлению эрозий и изъязвлений слизистой оболочки кишки и нередко, вовлечению не только кишечника, но и печени. Клиническая картина колита или энтероколита включает обильный жидкий стул без патологических примесей, стойкие абдоминальные боли, болезненность толстой кишки при пальпации, значительное снижение массы тела, выраженную слабость, повышение температуры. Колоноскопия выявляет эрозии и изъязвления слизистой оболочки кишки.

Одна из основных клинических форм цитомегаловирусной инфекции — это гепатит, который нередко развивается при заражении реципиентов после пересадки печени, либо больных, инфицированных вирусом во время гемотрансфузий. Особенности поражения печени — частое вовлечение в патологический процесс желчных путей. Цитомегаловирусный гепатит характеризуется мягким клиническим течением, но при развитии склерозирующего холангита возникают боли в верхней части живота, тошнота, диарея, болезненность в области печени, повышение активности щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы, возможен холестаз. Поражение печени носит характер гранулематозного гепатита, в редких случаях наблюдается выраженный фиброз и даже цирроз печени [11, 16].

После облучения брюшной полости по поводу лимфомы Ходжкина, рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса описано развитие постлучевых энтеритов (острых и хронических) [9]. Острые формы постлучевого энтерита возникают, как правило, через несколько дней после завершения лечения и проявляются симптоматикой в виде тошноты, рвоты и диареи, нередко требующих дегидратационной и дезинтоксикационной терапии.

Симптомы хронического постлучевого энтерита могут появиться даже по прошествии многих лет после окончания лучевой терапии. Тяжесть фиброзных изменений в ЖКТ зачастую зависит от дозы лучевой терапии: после 40–50 Гр изменения появляются у 5% больных, при дозе более 60 Гр — у 36% пациентов [9]. Среди факторов риска выделяют также хирургическое вмешательство на органах

брюшной полости в анамнезе и использование таких цитостатиков, как актиномицин-D, доксорубин, блеомицин и 5-фторурацил [2].

**Гепатотоксичность.** Вопросы поздней гепатотоксичности в литературе освещены мало. В основном они касаются вено-окклюзионной болезни (ВОБ) печени, реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) и посттрансфузионных гепатитов [11].

В таблице 1 перечислены химиопрепараты, использование которых в схемах полихимиотерапии также индуцирует развитие гепатоцеллюлярной токсичности.

Одним из наиболее гепатотоксичных препаратов является метотрексат, применяющийся при лечении лейкозов, лимфом, опухолей мозга, остеогенной саркомы. Гепатотоксичность, возникающая после применения метотрексата, характеризуется значительным повышением активности печеночных ферментов, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Клиническая картина, как правило, стертая: больной может предъявлять жалобы на слабость, снижение аппетита, тошноту. При физикальном осмотре обращает на себя внимание увеличение печени в размерах. Длительный ежедневный пе-

роральный прием препарата в 2 раза чаще, чем парентеральное введение приводит к фиброзу и циррозу печени [14]. В исследованиях второй половины XX в. было показано, что фиброз печени развивается у 80 % детей, которые по поводу острого лимфобластного лейкоза ежедневно на протяжении 2–2,5 лет получали 2,5–10 мг метотрексата [13]. Наиболее высока вероятность развития фиброза в первые 2–3 года после окончания поддерживающей химиотерапии. В более поздних работах было показано, что использование средних доз препарата, вводимых парентерально, приводило к печеночному фиброзу менее чем в 5 % случаев [8].

Клиническая картина ВОБ варьирует от стертого течения до летального исхода от печеночной недостаточности. Больной нередко жалуется на увеличение веса, связанное с появлением отеков, зуд кожи, появление желтухи и болей в правом подреберье [4]. При осмотре обращает на себя внимание иктеричность кожных покровов, при пальпации живота — гепато- и спленомегалия, асцит. При оценке лабораторных тестов отмечаются тромбоцитопения, повышение уровней билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фос-

Таблица 1

Препараты, обладающие гепатотоксичностью

| Группа                      | Название                                                                                                   |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Алкилирующие препараты      | Бусульфан** (ТКМ)<br>Хлорамбуцил<br>Циклофосфамид** (ТКМ)<br>Ифосфамид<br>Мелфалан<br>Мустарген<br>Тиотепа |
| Производные нитрозомочевины | Кармустин** (ТКМ)<br>Ломустин** (ТКМ)                                                                      |
| Антиметаболиты              | Цитозин-арабинозид*<br>5-фторурацил<br>6-меркаптопурин*<br>Метотрексат<br>6-тиогуанин*                     |
| Антибиотики                 | Блеомицин<br>Актиномицин-Д*<br>Даунорубин<br>Доксорубин                                                    |
| Растительные алкалоиды      | Этопозид<br>Винбластин<br>Винкрестин                                                                       |
| Смешанная группа            | L-аспарагиназа<br>Цисплатин<br>Карбоплатин*<br>Дакарбазин*<br>Прокарбазин                                  |

\* — препарат предрасполагает к развитию вено-окклюзионной болезни печени; \*\* — препарат, применяемый при режиме кондиционирования перед ТКМ, предрасполагает к вено-окклюзионной болезни печени

фатазы. В коагулограмме увеличивается значение ингибитора активатора плазминогена, снижается активность антитромбина III. Доплеровская ультрасонография печени остается основным визуализирующим методом диагностики заболевания.

Из цитостатиков, приводящих к ВОБ печени, можно выделить актиномицин-D, цитозин-арабинозид, дакарбазин и 6-меркаптопурин, а в режимах кондиционирования — циклофосфамид, кармустин и бусульфан (табл. 1). Поздние осложнения после ВОБ печени не описаны.

Более часто хронические заболевания печени возникают после РТПХ. Приблизительно у 80 % больных после хронической РТПХ сохраняются зуд, быстрая утомляемость и потеря веса. В анализах крови отмечается повышение щелочной фосфатазы, трансаминаз, билирубина. Такие поздние изменения в печени могут приводить к ранней смертности пациентов [16].

Одной из причин печеночных дисфункций у выживших после противоопухолевого лечения пациентов является посттрансфузионное инфицирование вирусными гепатитами В и С. Хронизация процесса после гепатита В происходит в 1–10 % случаев, после гепатита С — в 80 % случаев [5]. Последствиями этих гепатитов может быть увеличение заболеваемости и смертности от цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы [6]. По некоторым данным, в среднем через 20 лет после посттрансфузионного острого гепатита С у 20 % больных развивается цирроз печени, а у 1–5 % из них в среднем через 10 лет после цирроза выявляется гепатоцеллюлярный рак [12]. У больных, не получавших иммуносупрессирующую и цитостатическую терапию, эти осложнения развиваются медленнее.

Постлучевая гепатотоксичность появляется после суммарной очаговой дозы (СОД) в 35 Гр. По данным некоторых авторов, при облучении всей печени осложнения возникают при СОД более 20 Гр, при облучении трети печеночной паренхимы даже при СОД 40 Гр осложнений может не быть [10]. Предрасполагающими факторами для развития радиоиндуцированной гепатотоксичности у детей с опухолью Вильмса, нейробластомой и гепатобластомой, помимо дозы и объема облучения, являются возраст на момент лечения моложе 5 лет, первичная частичная резекция печени и использование в схемах полихимиотерапии антрациклиновых антибиотиков. Фактором, инициирующим позднюю гепатотоксичность, может быть и наличие в анамнезе вирусного гепатита. У большинства больных через 1–12 нед. после завершения облучения начинается подострая фаза, позднее через 3–6 мес. можно наблюдать отсроченную и хроническую фазы [1]. Фокальное эн-

дотелиальное воспаление и отложение фибриновых депозитов приводит к развитию вено-окклюзионного процесса. Хроническое персистирующее воспаление, синусоидальное переполнение и выброс трансформирующего фактора роста  $\beta$  способствуют активации фибриногенеза и появлению фиброза ткани печени.

Метаболизм лекарственных препаратов в печени можно, хотя и несколько условно, разделить на три фазы:

- 1-я фаза — метаболизм с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, монооксигеназ, цитохром-С-редуктазы и цитохрома P450; универсальным кофактором в этих системах служит восстановленный никотинамиддинуклеотидфосфат;
- 2-я фаза — биотрансформация, которой подвергаются лекарства или их метаболиты. В частности, метотрексат гидроксيليруется в печени до метаболита 7-гидроксиметотрексата. Сущность данной фазы состоит в конъюгации метаболитов с эндогенными молекулами, при этом следует подчеркнуть, что ферментные системы, обеспечивающие эту конъюгацию, не являются специфичными для печени, однако обнаруживаются в ней в достаточно высокой концентрации;
- 3-я фаза — активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой.

Ранее было установлено, что при любом патологическом процессе может возникнуть декомпенсация защитных и регуляторных систем организма, в результате чего нарушается внутриклеточный обмен [2]. Разбалансировка общего гомеостаза способствует накоплению токсических продуктов обмена, что существенно влияет на структурно-функциональное состояние печени, обуславливая возникновение серьезных побочных эффектов.

В печени происходит 85 % всех реакций трансметилирования в организме. Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет значительную роль в синтезе желчи. Так, при внутрипеченочном холестазе снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в печени холестерина ведет к нарушению функционирования мембран-ассоциированных белковых транспортных систем [7]. Помимо структурной функции фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность различных ферментных систем.

Нарушение транссульфирования приводит к дефициту глутатиона (эндогенного пептида) — одного из самых важных внутриклеточных детоксицирующих агентов. Недостаточность глутатиона и изменение активности глутатионтрансферазы снижает устойчивость печени к повреждающему действию свободных радикалов, желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоцитах, в том числе и биологических субстанций, ответственных за появление кожного зуда (пруритогенов) [3].

В печени происходит синтез полиаминов (аминопропилирование), имеющий непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени. В этих реакциях аминокислотная группа переносится на полиамины типа путресцина, спермина и спермидина, которые занимают существенное место в формировании структур рибосом. Также было установлено, что спермидин и спермин обладают анальгезирующими и противовоспалительными свойствами.

Пациентам с печеночными осложнениями необходим ежегодный физикальный осмотр с биохимическим анализом крови [5]. Такие находки при обследовании, как телеангиоэктазии, ладонные эритемы, гепатоспленомегалия, иктеричность склер и асцит могут свидетельствовать о наличии изменений в паренхиме печени. Лабораторный скрининг должен включать исследование активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровень билирубина. Пациентам с наличием хронического гепатита С исследование необходимо дополнять определением синтетической функции клеток печени (белковые фракции и общий белок). Появление портальной гипертензии, гиперспленизма и кровотечений может сопровождаться анемией, тромбоцитопенией. УЗИ печени и определение опухолевого маркера  $\alpha$ -фетопротейна помогают диагностировать такие поздние осложнения, как гепатому и гепатоцеллюлярную карциному на ранних стадиях развития.

В заключение отметим, что группа пациентов, излеченных в детстве от онкологических заболеваний, требует к себе пристального внимания специалистов как широкого (педиатров, терапевтов, врачей общей практики), так и узкого профиля. Знание механизмов развития отдаленных последствий противоопухолевого лечения, их основных клинических проявлений, несомненно, позволит оказать своевременную квалифицированную помощь столь сложной группе больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Barnard J.A., Marshall G.S., Neblett W.W. Noncirrhotic portal fibrosis after Wilms' tumor therapy. *Gastroenterol.* 1986; 90: 1054–6.
2. Barrett J.S., Patel D., Dombrowsky E. Risk Assessment of Drug Interaction Potential and Concomitant Dosing Pattern on Targeted Toxicities in Pediatric Cancer Patients. *AAPS J.* 2013; 15: 775–86.
3. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside — molecular basis of a pleiotrophic molecule. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1151–7.
4. DeLeve L.D., Shulman H.M., McDonald G.B. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin. Liver Dis.* 2002; 22: 27–41.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 51: 237–67.
6. Feld J.J., Modi A.A., El-Diwanly R. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenter.* 2011; 140: 830–9.
7. Friedel H.A., Goa K.L., Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs.* 1989; 38: 389–416.
8. Halonen P., Mattila J., Mäkipernä A. Erythrocyte concentrations of metabolites or cumulative doses of 6-mercaptopurine and methotrexate do not predict liver changes in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.* 2006; 46: 762–6.
9. Harb A.H., Abou Fadel C., Sharara A.I. Radiation enteritis. *Curr. Gastroenterol. rep.* 2014; 16: 383.
10. Jirtle R.L., Anscher M.S., Alati T. Radiation sensitivity of the liver. *Adv. Radiat. Biol.* 1990; 14: 269–311.
11. Locasciulli A., Testa M., Valsecchi M.G. Morbidity and mortality due to liver disease in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation: a 10-year prospective study. *Blood.* 1997; 90: 3799–805.
12. Maor Y., Malnick S. Liver Injury Induced by Anticancer Chemotherapy and Radiation Therapy. *Intern. J. Hepatol.* 2013; 815105.
13. McIntosh S., Davidson D.L., O'Brien R.T. Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia. *J. Pediatr.* 1977; 90: 1019–21.
14. Perry M. Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity. *Semin. Oncol.* 1992; 19: 551–65.
15. Rubenstein E.B. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004; 100: 2026–46.
16. Socie G., Stone J.V., Wingard J.R. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow trans-

plantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 14–21.

---

◆ Информация об авторах

*Иванова Светлана Вячеславовна* — детский онколог. Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Ivanova Svetlana Viacheslavovna* — Department of Children`s Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Oncology Research Institute. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Кулева Светлана Александровна* — д-р мед. наук, профессор, заведующая. Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Kulyova Svetlana Aleksandrovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Children`s Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Oncology Research Institute. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Гумбатова Эльвира Джангировна* — ординатор. Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Gumbatova Elvira Dzhangirovna* — Resident doctor. Department of Children`s Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Oncology Research Institute. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Белогурова Маргарита Борисовна* — д-р мед. наук, профессор, заведующая. Кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

*Belogurova Margarita Borisovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Oncology, Pediatric oncology and Radiation therapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© Н. Ю. Коханенко, А. Л. Луговой, С. А. Данилов, Ю. Н. Ширяев, Л. З. Гурцкая

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

**Резюме.** В работе представлены особенности патогенеза, клинического течения и диагностики острого холецистита (ОХ) у пациентов с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией. Выделены основные заболевания сердечно-сосудистой системы, существенно влияющие на прогноз при остром холецистите. Достаточно подробно описаны характеристики пациентов из группы риска. Перечислены тяжелые соматические заболевания, которые являются частыми у больных старших возрастных групп, находящихся на лечении в хирургических стационарах. Объяснена патогенетическая связь между воспалительным заболеванием желчного пузыря и сердечно-сосудистой системой. Рассмотрена проблема взаимного отягощения острого холецистита и различных проявлений ишемической болезни сердца. Отмечено широкое внедрение в практику новых методов неинвазивной (ультрасонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография) и инвазивной (эндовидеохирургия) диагностики. Достаточно подробно освещены возможности методов диагностических исследований, специфичность и чувствительность метода и подробная характеристика таким исследованиям, как ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), компьютерная томография (КТ), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), диагностическая лапароскопия. Показана роль специфических биохимических маркеров некроза: креатинфосфокиназа (КФК), ее сердечной фракции (КФК-МВ), тропонинового теста. Описаны возможные изменения на электрокардиограмме у больных с острым холециститом и причины их возникновения. Даны подробные рекомендации по выявлению острого инфаркта миокарда у больных с острым холециститом с использованием маркеров повреждения миокарда.

**Ключевые слова:** острый холецистит; декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность; острый инфаркт миокарда; магнитно-резонансная холангиопанкреатография; эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

## FEATURES OF PATHOGENESIS, CLINICAL COURSE AND DIAGNOSIS OF ACUTE CHOLECYSTITIS OF PATIENTS WITH DECOMPENSATED CARDIOVASCULAR DISEASES

© N. Yu. Kokhanenko, A. L. Lugovoy, S. A. Danilov, Yu. N. Shiryajev, L. Z. Gurtuskaya

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** The work presents the features of pathogenesis, clinical course and diagnosis of acute cholecystitis of patients with decompensated cardiovascular diseases have been submitted in this report. The main diseases of cardiovascular system that affects the prognosis of acute cholecystitis have been set off. The sufficient detailed is written about the criteria for patients at risk. Listed severe somatic diseases, which are frequent in older patients being treated in surgical hospitals. The pathogenetic link between inflammatory disease of the gallbladder and cardiovascular system has been explained. The problem of mutual deterioration between acute cholecystitis and different manifestations of coronary artery disease has been reviewed. The noting widespread introduction of new non-invasive methods (ultrasonography, computer tomography and magnetic resonance tomography) and invasive (endovideosurgery) diagnostics. Detailed characteristics of such instrumental techniques as ultrasonography, magnetic resonance cholangiopancreatography, magnetic tomography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, diagnostic laparoscopy has been given. The role of specific biochemical markers of necrosis has been showed: creatinephosphokinase, its heart fraction, troponin test. Possible changes on the electrocardiogram of patients with acute cholecystitis and reasons for their appearance have been described. Detailed recommendations for the identification of acute myocardial infarction of patients with acute cholecystitis using markers of myocardial damage have been given.

**Key words:** acute cholecystitis, decompensated cardiovascular failure, acute myocardial infarction, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Актуальность лечения больных острым холециститом с сопутствующей декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией обусловлена высокой частотой данного заболевания, а также развитием взаимного отягощения данных патологий [8, 10]. Перечисленные тяжелые соматические за-

болевания являются частыми у пациентов старших возрастных групп находящихся на лечении в хирургических стационарах: тромбоэмболия легочной артерии составляет 0,1–2,5%, острое нарушение мозгового кровообращения — около 15–35%, гипертоническая болезнь II–III степени — 50–60%, сердечные аритмии — 16–30%, артериальная гипертензия II–III степени — 45–50%. Лечение таких больных — сложная проблема, летальность может достигать 17% [3, 14, 16, 17]. Необходимо отметить, что послеоперационные осложнения у больных с сопутствующей декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией встречаются в 10–12 раз чаще, чем у пациентов с компенсированными возможностями [1, 6, 7]. С другой стороны, гипердиагностика сердечно-сосудистой патологии ведет к излишним экономическим затратам и необоснованному отказу от оперативного лечения [10, 11]. Таким образом, понимание патогенеза, клинического течения и особенностей диагностики острого холецистита у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией крайне важно для улучшения результатов лечения.

#### **ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ЗНАЧИТЕЛЬНО ОТЯГОЩАЮЩИЕ ПРОГНОЗ ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ**

К группе риска относятся больные с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией, у которых низкая сопротивляемость операционной травме служит причиной высокой частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов. К таким заболеваниям и их осложнениям относят [1, 2, 8, 9]:

- комбинированные аритмии сердца (парасистолия, эктопические ритмы с блокадой выхода и атриовентрикулярные диссоциации);
- гипертоническую болезнь III степени с развитием выраженных изменений в сосудах;
- кризовое течение гипертонической болезни;
- аневризмы аорты;
- сердечную недостаточность: IIb, III стадии;
- острый инфаркт миокарда;
- кардиогенный шок;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический, геморрагический инсульт);
- острая сердечная недостаточность по типу кардиогенного отека легких.

#### **ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Ведущим звеном патогенеза острого холецистита принято считать гипертензию, возникающую в результате блокады шейечной части или пузырного протока [16, 20]. Это приводит к застою жел-

чи, присоединению неспецифической инфекции и бактериальной транслокации в стенку желчного пузыря и окружающие ткани. В ряде случаев причиной возникновения холецистита у этой категории пациентов служат тромбоз пузырной артерии с развитием первично гангренозно-некротического холецистита. Причем последнее играет важную роль и встречается тем чаще, чем выраженнее степень тяжести сердечно-сосудистой патологии [13, 14]. Синдром гиперкоагуляции у больных с выраженной сердечно-сосудистой недостаточностью повышает риск тромбоза пузырной артерии. Также нужно учитывать, что и возраст пациента играет значимую роль, так как с его увеличением нарушается не только кровоснабжение тканей и органов, но и их иннервация. Таким образом, функциональные нарушения протоков в условиях ишемии тканей, механический блок шейки желчного пузыря или пузырного протока являются основными в патогенезе острого холецистита с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией, особенно у больных пожилого и старческого возраста [5, 9, 12]. Деструктивный холецистит часто у таких пациентов возникает на фоне билиарной гипертензии и сопровождается явлениями острого панкреатита (13–29%), механической желтухи (20–25%) и холангита (2,0–3,5%) [3, 5, 16, 17].

Важным аспектом в развитии острого холецистита у лиц с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией является патогенетическая связь основного заболевания с сердечно-сосудистой системой.

Наиболее актуальна проблема взаимного отягощения острого холецистита и различных проявлений ишемической болезни сердца, поскольку удельный вес последней среди всей сопутствующей патологии у таких пациентов достигает 60% [3, 4, 5]. Большинство исследователей отмечают появление клинически значимой сердечной недостаточности в фазе гнойного осложнения острого холецистита, что особенно прослеживается у больных с деструктивными формами этого заболевания [4, 5]. Развитие синдрома малого выброса усугубляет регионарные расстройства гемодинамики, в том числе и перфузию системы пузырной артерии, что является еще одной составляющей синдрома взаимного отягощения [20, 21].

В настоящее время полагают, что в патогенезе развития изменений со стороны сердца, следовательно, и в возникновении электрокардиографических изменений при остром холецистите, имеют значение несколько механизмов:

1. Рефлекторное влияние. Аfferентная патологическая импульсация, исходящая из экстра- и интрамуральных сплетений желчевыводящих протоков при спазме сфинктеров Люткенса, Одди,

Мириizzi и расширение желчных протоков, может посредством симпатических и парасимпатических нервных окончаний, оказывать влияние на миокард (спазм коронарных сосудов, нарушение ритма и т. д.).

2. Изменение метаболизма сердечной мышцы, развивающееся в связи со сложными расстройствами электролитного, энзимного и углеводного обмена.
3. Инфекционно-токсическое воздействие на сердечную мышцу, при остром воспалительном процессе в желчевыводящих путях с нарушением в системе гомеостаза и развитием дистрофии миокарда [1, 9, 11].

### **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

По данным разных авторов, до 50% пациентов с острым холециститом предъявляют жалобы на боли в груди, у 86–96% наблюдаются различные изменения на электрокардиограмме [1, 6, 14]. Подобная клинико-электрокардиографическая картина, особенно у пациентов из группы риска сердечно-сосудистых заболеваний, часто дает основание подозревать острый инфаркт миокарда. Однако несовершенная схема применения диагностических методов исследования и неспецифичность имеющихся данных не позволяют точно судить о его наличии или отсутствии у этой категории пациентов. На первый план выступает тяжелая общая интоксикация с имитированием другой острой патологии живота, инфаркта миокарда, пневмонии и др. [18–20].

В. С. Моисеев и А. П. Сумаров (2003) в руководстве для врачей описывают, что у больных с патологией желчного пузыря, далеко не каждое изменение электрокардиограммы следует считать обострением инфаркта миокарда. Вместе с тем приведено описание случаев развития инфаркта миокарда во время хирургического вмешательства у больных с желчнокаменной болезнью. В зарубежных стандартах диагностики указывают, что при остром холецистите на электрокардиограмме может регистрироваться подъем сегмента ST в отведениях II, III и aVF, имитирующий инфаркт миокарда [11, 12]. Таким образом, рефлекторные механизмы, водноэлектролитные нарушения и инфекционно-токсические воздействия приводят к тому, что у больных острым холециститом часто регистрируются изменения электрокардиограммы, среди которых выделяют следующие типы:

1. Нарушения ритма. Аритмии сердца 30% наблюдений.

2. Нарушения проводимости. У больных острым холециститом нарушения проводимости встречаются преимущественно по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) или реже — атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады).
3. Очаговые изменения, чаще «псевдоинфарктные», но возможно и развитие истинного инфаркта миокарда [1, 3, 4].

### **ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Среди инструментальных методов диагностики острого холецистита центральное место занимает ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Значимость УЗИ брюшной полости определяется высокой информативностью метода при заболеваниях панкреатогепатобилиарной системы, его неинвазивным характером, возможностью многократного повторения исследования и выполнения лечебных процедур под его контролем [6, 10, 12]. Доступность для многих лечебных учреждений ультразвукового метода и высокая диагностическая точность (98%) позволяют считать это исследование стандартным для острого холецистита. Чтобы избежать диагностических ошибок, УЗИ следует проводить всем без исключения больным с подозрением на это заболевание вне зависимости от выраженности клинической симптоматики [5, 6]. По ультразвуковым признакам необходимо определить морфологическую форму острого холецистита, так как от этого зависит выбор лечебной тактики. Достоверными признаками деструктивного холецистита служат увеличение размеров желчного пузыря, значительное утолщение стенок (6 мм и более), удвоение (расслоение) стенки, неровность контуров и наличие взвешенных мелких гиперструктур без акустической тени в полости желчного пузыря (гнои) [6–8]. Проведение повторного исследования (через 24–48 часов) необходимо и в том случае, если у больного выявлены признаки катарального воспаления желчного пузыря и ему проводится консервативное лечение [9, 12, 13]. Высокая диагностическая точность УЗИ брюшной полости, простота исследования, возможность проведения его в любое время суток, быстрота и неинвазивность метода позволяют считать его первоочередным методом в диагностике острого холецистита.

Для диагностики холедохолитиаза, особенно у больных с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией, применяют магнитно-резонансную хо-

лангиопанкреатографию (МРХПГ) — метод неинвазивный и информативный (до 98%). С его появлением использование другого инвазивного метода диагностики холедохолитиаза эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), которое широко применялось ранее — практически не используется. Это исследование применяется только для выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) с лечебной целью, — для удаления конкрементов из желчных протоков. ЭРХПГ не показано больным, которым по тяжести воспалительного процесса в брюшной полости операция должна быть проведена в ближайшие 12–24 часа. Больным с острым холециститом и холедохолитиазом, которым показано оперативное лечение в течение суток, для оценки состояния желчных протоков и выявления характера патологии производят интраоперационную холангиографию и при необходимости холедохолитотомии [9, 10, 20, 21].

Компьютерная томография в диагностике острого холецистита с использованием контрастного усиления оказывается эффективной в 96,9%, в режиме «стандартного» сканирования — в 81,8% наблюдений [2, 4, 6].

Большее значение имеет диагностическая лапароскопия — точный и информативный метод диагностики острого холецистита. Ранее ее широко использовали с целью диагностики этого заболевания, что позволяло избежать диагностических ошибок. В настоящее время в связи с внедрением в повседневную практику УЗИ брюшной полости, показания к применению лапароскопии при подозрении на острый холецистит существенно ограничены. С точки зрения ряда авторов, она показана при неясности диагноза в связи с неубедительной клиникой острого холецистита и невозможности установить причину острого живота другими (неинвазивными) диагностическими методами, но ограничения применения диагностической лапароскопии у этой категории больных связаны с тем, что для этого исследования необходим эндотрахеальный наркоз (ЭТН), и пневмоперитонеум, что нередко им противопоказано [2, 3, 4].

В алгоритм обследования пациентов с острым холециститом на фоне декомпенсированной сердечно-сосудистой патологии необходимо включать рентгенографию грудной клетки, динамическую электрокардиографию, эхокардиографию, суточное мониторирование, определение биохимических маркеров некроза, таких как креатинфосфокиназа (КФК) и ее сердечную фракцию (КФК-МВ) и тропониновый тест I [1, 6, 7]. Результаты этих исследований чрезвычайно важны для комплексной оценки физического состояния больного, исключения острого инфаркта миокар-

да и правосторонней плевропневмонии, которые могут имитировать симптоматику острого живота и быть причиной диагностических ошибок [19, 20, 21]. Клиницистами в течение многих лет изучается связь заболеваний желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков и сердечно-сосудистой системы, осуществляемая посредством нервных и гуморальных механизмов. При остром холецистите, «рефлекторно-токсические» влияния с желчного пузыря на сердце, проявляются в различного рода аритмиях (12%), инфаркте миокарда (29%) и стенокардии (39%) [6, 8, 13]. Частота изменений со стороны сердца при остром холецистите, по мнению разных авторов, вариабельна — от единичных наблюдений до 59% [17, 19, 21]. Для экстренной диагностики сердечно-сосудистой патологии, в том числе и инфаркта миокарда, кроме электрокардиографии, применяют качественный иммунологический тест для определения содержания в крови специфического миокардиального белка тропонина I. При ИМ наблюдаются два пика повышения его концентрации в крови. Первый начинается через 2–3 ч до начала заболевания, достигает максимума через 8–10 ч, второй начинается через трое суток. Нормализация концентрации тропонина I в крови при ОИМ происходит через 10–14 суток. Чувствительность теста через 3 ч — примерно 60%, через 10 ч приближается к 100%, специфичность близка к 100% [5–7]. С помощью этого метода удастся диагностировать инфаркты миокарда с зубцом Q, а также он используется для дифференциальной диагностики инфаркта миокарда без зубца Q и острого коронарного синдрома без повреждения миокарда — нестабильной стенокардии. В дополнение к тропониновому тесту, по мнению многих авторов как зарубежных, так и отечественных, целесообразно определять уровни креатинфосфокиназы (СК-МВ — фермент локализуется преимущественно в миокарде, СК-ММ — фермент локализуется в мышцах) и КФК-МВ фракции. СК-ММ и СК-МВ — основные две формы креатинфосфокиназы, которые определяются при исследовании общей активности фермента. Чем выше соотношение СК-МВ к общей креатинкиназе, тем большая вероятность того, что речь идет о повреждении миокарда. В скелетных мышцах ММ-креатинкиназа составляет около 98%, а МВ — 1%. В миокарде соотношения иные — СК-ММ — 25–30%, а СК-МВ — 70% [17, 19, 21]. Биохимический анализ крови креатинфосфокиназы позволяет обнаружить увеличение активности фермента СК-МВ через 4–8 часов после инфаркта миокарда, максимум достигается через 12–24 часа, снижение уровня происходит через 2–4 дня. Вели-

чина активности КФК, как правило, коррелирует с тяжестью и распространенностью инфаркта миокарда. В первые 12 часов после болевого приступа активность фермента повышается в 89% случаев крупноочагового инфаркта миокарда и в 62% — мелкоочагового. Определение креатинфосфокиназы позволяет в первые сутки наиболее рационально уточнить активность фермента интервалом 4–6 часов, в последующие дни — с интервалом 12 часов [18, 19, 20]. Последовательное нарастание активности креатинкиназы в час на 50% в течение определенного промежутка времени дает возможность с точностью до 94% отличить острый инфаркт миокарда от других состояний. При использовании КФК-МВ, которая состоит из мозгового димера (В) и мышечного (М) для диагностики инфаркта миокарда необходимо неоднократное, динамическое определение концентрации этого маркера в крови, так как КФК-МВ обладает низкой чувствительностью в раннем (до 6–8 ч) и позднем (после 48 ч) периодах инфаркта миокарда. Эксперты Европейского кардиологического общества считают предпочтительным расчет индекса КФК-МВ: индекс КФК-МВ (КФК-МВ × 100)/общая КФК. Индекс КФК-МВ выше 3–6% на фоне подъема общей КФК подтверждает диагноз инфаркт миокарда. В настоящее время КФК-МВ разделяют на две изоформы: КФК-МВ1 и КФК-МВ2. В норме соотношение КФК-МВ1 и МВ2-КФК = 1:1. Соотношение КФК-МВ1/КФК-МВ2 = 1:1,5 — ранний маркер повреждения миокарда: его пик возникает через 2–4 ч, возвращается к норме — через 18–30 ч. Нормальное соотношение КФК-МВ1/КФК-МВ2 через 6 ч после приступа исключает инфаркт миокарда. КФК-МВ2 — тканевая форма, которая, попадая в кровоток, превращается в КФК-МВ1, поэтому соотношение КФК-МВ2/КФК-МВ1 больше 1,5 через 1–2 ч после начала болевого синдрома может свидетельствовать о развитии некроза миокарда [17, 20, 21].

Таким образом, патогенез и клиническая картина острого холецистита у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью имеют свои особенности, их знание поможет оптимизировать дооперационную диагностику, выбор метода хирургического лечения, уменьшить число послеоперационных осложнений и летальность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумова О.А. Роль электрокардиографии в диагностическом процессе у больных с сердечно-сосудистой патологией при отдельных острых хирургических заболеваниях. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 2009.
2. Алексеев А.М. Обоснование тактики лечения больных острым холециститом с приоритетным использованием малоинвазивных холецистэктомий. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 2012.
3. Баулин А.А., Середин С.А., Квасов А.Е. и др. Сравнение непосредственных результатов различных вариантов техники холецистэктомий. Эндоскопическая хирургия. 2009; 1: 9–10.
4. Богданов Р.Р., Тимербулатов В.М., Караваев Б.И. Малоинвазивные оперативные вмешательства в абдоминальной хирургии (проблемы хирургии, анестезиологии и реабилитации). Эндоскопическая хирургия. 2009; 4: 72–79.
5. Бондарев А.А., Попов К.И. и др. Клинико-анатомические аспекты лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите. Сб. науч. тр. «Новое в хирургии и эндоскопии». М.; 2012: 146–52.
6. Быстров С.А., Жуков Б.Н., Бизярин В.О. Миниинвазивные операции в лечении желчнокаменной болезни у пациентов с повышенным операционным риском. Хирургия. 2010; 7: 55–9.
7. Габибов Р.М. Алгоритм диагностики и выбора метода лечения холецисто-кардиального синдрома у лиц пожилого и старческого возраста. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2012.
8. Митюрин М.С., Ситникова В.Н. и др. Выбор тактики лечения у больных с деструктивными формами острого холецистита. Сб. тр. межд. хир. конгр: Ростов-на-Дону; 2011: 227.
9. Рамазанова А.Р. Холецистэктомия из мини-лапаротомного доступа у больных старше 60 лет. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2011.
10. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Ткаченко У.И., Радченко В.Г. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике и профилактике. М.: Медицина; 2013.
11. Черепанин А.И., Галлямов Э.А., Бирюков А.Ю. и др. Холецистэктомия из малотравматических доступов в лечении острого холецистита у пожилых и больных старческого возраста. Хирургия. 2010; 12: 31–7.
12. Biswas S.K., Saha J.C., Rahman M.M., Rahman M.A. Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Calculus Cholecystitis. Experience at District Level Hospital Faridpur Med. Coll. J. 2010; 5 (1): 3–6.
13. Bradea C., Niculescu D., Plesa C. et al. Laparoscopic cholecystectomy in non-lithiasis cholecystopathies. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2010; 104 (4): 91–3.
14. Campbell R.C. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. Nephrol. Dial. Transplant. 2009; (12): 186–93.
15. Chaudhry T.H., Jamil M., Ali A. Acute cholecystitis: Early versus interval cholecystectomy for a comparative study. Professional. Med. J. 2010; 17 (2): 185–92.

16. Kjaer D.W., Kruse A., Funch-Jensen P. Endoscopic gall-bladder drainage of patients with acute cholecystitis. *Endoscopy*. 2012; 39 (4): 304–8.
17. Lee D.S. et al. Association of blood pressure at hospital discharge with mortality in patients diagnosed with heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009; (2): 616–23.
18. Sang Heon Lee, Jong Ho Moon, Hyun Jong Choi et al. Endoscopic Management of Acute Cholecystitis and Cholangitis Caused by Limy Bile. *Gut. Liver.* 2009; 3 (4): 349–51.
19. Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L. Glycemic Load, Glycemic Index and Carbohydrate Intake in Relation to Risk of Cholecystectomy in Women. *Gastroenterology*. 2011; 10: 105–12.
20. Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology*. 2009; (12): 135.
21. Yadav R.P., Adhikary S., Agrawal C.S. et al. Comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Kathmandu University Medical Journal*. 2009; 7 (1): 16–20.
2. Bystrov S.A., Zhukov B.N., Bizyarin V.O. Miniin-vazivnye operatsii v lechenii zhelchnokamennoy bolezni u patsientov s povyshennym operatsionnym riskom. *Khirurgiya* [Minimally invasive surgery in the treatment of gallstone disease in patients with high operational risk]. 2010; 7: 55–9. (in Russian).
7. Gabibov R.M. Algoritm diagnostiki vybora metoda lecheniya kholetsisto-kardial'nogo sindroma u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Algorithm diagnosis and choice of treatment cholecysto-cardiac syndrome in elderly and senile age]. *Avtoref. diss... kand. med. nauk.M.*; 2012. (in Russian).
8. Mityurin M.S., Sitnikova V.N., i dr. Vybor taktiki lecheniya u bol'nykh s destruktivnymi formami ostrogo kholetsistita [The treatment procedure in patients with destructive forms acute cholecystitis]. *Sb. tr. mezhd. khir. kongr: Rostov-na-Donu.*; 2011; 227. (in Russian).
9. Ramazanov A.R. Kholetsistektomiya iz mini-laparotomnogo dostupa u bol'nykh starshe 60 let [Cholecystectomy from the mini-laparotomy in patients older than 60 years]. *Avtoref. diss. kand. med. nauk. M.*; 2011. (in Russian).
10. Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Seliverstov P.V., Tkachenko U.I., Radchenko V.G. Zhelchnokamennaya bolezni. Sovremennye podkhody k diagnostike i profilaktike [Cholelithiasis. Current approaches to diagnosis and prevention]. *M.: Meditsina*; 2013. (in Russian).
11. Cherepanin A.I., Gallyamov E.A., Biryukov A.Yu. i dr. Kholetsistektomiya iz malotravmaticheskikh dostupov v lechenii ostrogo kholetsistita u pozhilykh i bol'nykh starcheskogo vozrasta [Cholecystectomy from malotravmaticheski happroaches in the treatment of acute cholecystitis in elderly and elderly patients]. *Khirurgiya*. 2010; 12: 31–7. (in Russian).
12. Biswas S.K., Saha J.C., Rahman M.M., Rahman M.A. Laparoscopic Cholecystectomy in Acute Calculus Cholecystitis. Experience at District Level Hospital Faridpur Med. Coll. J. 2010; 5 (1): 3–6.
13. Bradea C., Niculescu D., Plesa C. et al. Laparoscopic cholecystectomy in non-lithiasis cholecystopathies. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2010; 104 (4): 91–3.
14. Campbell R.C. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; (12): 186–93.
15. Chaudhry T.H., Jamil M., Ali A. Acute cholecystitis: Early versu. Professional. *Med. J.* 2010; 17 (2): 185–92.
16. Kjaer D.W., Kruse A., Funch-Jensen P. Endoscopic gall-bladder drainage of patients with acute cholecystitis. *Endoscopy*. 2012; 39 (4): 304–8.

## REFERENCES

1. Abakumova O.A. Rol' elektrokardiografii v diagnosticheskom protsesse u bol'nykh s serdechno-sosudistoy patologiei pri otdel'nykh ostrykh khirurgicheskikh zabolevaniyakh [The role of electrocardiography in the diagnostic process in patients with cardiovascular disease at the individual acute surgical diseases]. *Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.*; 2009. (in Russian).
2. Alekseev A.M. Obosnovanie taktiki lecheniya bol'nykh ostrym kholetsistitom s prioritetnym ispol'zovaniem maloinvazivnykh kholetsistektomiy [Substantiation of tactics of treatment of patients with acute cholecystitis with the priority use of minimally invasive cholecystectomy]. *Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.*; 2012. (in Russian).
3. Baulin A.A., Seredin S.A., Kvasov A.E. i dr. Sravnenie neposredstvennykh rezul'tatov razlichnykh variantov tekhniki kholetsistektomiy [A comparison of the direct results of the various technology options cholecystectomy]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2009; 1: 9–10. (in Russian).
4. Bogdanov P.P., Timerbulatov V.M., Karavaev B.I. Maloinvazivnye operativnye vmeshatel'stva v abdominal'noy khirurgii (problemi khirurgii, anesteziologii i reabilitatsii) [Minimally invasive surgical interventions in abdominal surgery (surgery problems, anesthesiology and rehabilitation)]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2009; 4: 72–79. (in Russian).
5. Bondarev A.A., Popov K.I. i dr. Kliniko-anatomicheskie aspekty laparoskopicheskoy kholetsistektomii pri ostrom kholetsistite [Clinical and anatomical aspects of laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis]. *Sb. nauch. tr. «Novoe v khirurgii i endoskopii» M.*; 2012; 146–52. (in Russian).

17. Lee D.S. et al. Association of blood pressure at hospital discharge with mortality in patients diagnosed with heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009; (2): 616–23.
18. Sang Heon Lee, Jong Ho Moon, Hyun Jong Choi et al. Endoscopic Management of Acute Cholecystitis and Cholangitis Caused by Limy Bile. *Gut. Liver.* 2009; 3(4): 349–51.
19. Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L. Glycemic Load, Glycemic Index and Carbohydrate Intake in Relation to Risk of Cholecystectomy in Women. *Gastroenterology.* 2011; 10: 105–12.
20. Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C., Giovannucci E.L. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology.* 2009; (12): 135.
21. Yadav R.P., Adhikary S., Agrawal C.S. et al. Comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Kathmandu University Medical Journal.* 2009; 7 (1): 16–20.

#### ◆ Информация об авторах

*Коханенко Николай Юрьевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kohanenko@list.ru.

*Kokhanenko Nikolay Yurevich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Dept. of Faculty Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kohanenko@list.ru.

*Ширяев Юрий Николаевич* — канд. мед. наук, доцент. Кафедра факультетской хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: shiryajev@yandex.ru.

*Shiryajev Yuriy Nikolaevich* — MD, PhD, Associate Professor, Dept. of Faculty Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: shiryajev@yandex.ru.

*Луговой Андрей Львович* — канд. мед. наук, доцент. Кафедра факультетской хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: lugovoy03@mail.ru.

*Lugovoy Andrey Lvovich* — MD, PhD, Associate Professor, Dept. of Faculty Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: lugovoy03@mail.ru.

*Данилов Сергей Александрович* — канд. мед. наук, ассистент. Кафедра факультетской хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dancer\_dca@inbox.ru.

*Danilov Sergey Alexandrovich* — MD, PhD, Assistant Professor, Dept. of Faculty Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dancer\_dca@inbox.ru.

*Гуртская Лексо Зурабович* — аспирант кафедры факультетской хирургии имени проф. А.А. Русанова. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. 85. E-mail: gurtaskaya.lekso87@mail.ru

*Gurtaskaya Lekso Z.* - post graduate researcher of the Department of Faculty Surgery named after Professor A.A. Rusanov St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: gurtaskaya.lekso87@mail.ru

## ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ТИПОВЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

© А. Г. Васильева, Е. В. Зиновьев, Д. В. Костяков

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

**Резюме.** В ответ на ожоговую травму в организме ребенка в период полового созревания закономерно развиваются типовые патологические процессы, которые включают практически все органы и системы, приводят к выраженному нарушению гомеостаза, срыву адаптационных механизмов. Ожог является наиболее сильным стрессовым фактором, вызывающим в организме изменения, характерные для общего адаптационного синдрома. Основные звенья патогенеза и особенности течения типовых патологических процессов при ожоговой болезни существенно детерминируются эндокринной системой пострадавших. Вырабатываемые гормоны принимают участие не только в пусковом механизме, но и в развитии компенсаторно-приспособительных реакций, мобилизации защитных свойств организма. Таким образом, особенность подросткового периода состоит в том, что именно в этом возрасте организм претерпевает качественные изменения с перестройкой всех систем. Происходят значительные морфофункциональные перестройки таких важных в метаболическом обеспечении организма органов, как гипофиз, надпочечники, щитовидная и поджелудочная железы, характерны высокая активность обменных процессов, усиление клеточной и тканевой дифференцировки, интенсификация регенераторных процессов. Следствием этого является избыточная функциональная активность всех органов и систем в состоянии покоя, обуславливающая низкую, а часто и парадоксальную реактивность к внешним воздействиям, в том числе к ожоговой травме, что приводит к снижению функциональных и адаптационных возможностей организма подростков. Все эти особенности необходимо учитывать при выборе стратегии хирургического лечения лиц пубертатного возраста, пострадавших от ожогов.

**Ключевые слова:** пубертатный возраст; ожог; половое созревание; типовые патологические процессы.

## FEATURES RESPONSE AND COURSE OF TYPICAL PATHOLOGICAL PROCESSES IN BURN DISEASE IN PUBERTY

© A. G. Vasil'yeva, E. V. Zinov'yev, D. V. Kostyakov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** In response to burn injury in the body of the child in puberty naturally develop typical pathological processes, which include almost all organs and systems, leads to severe disruption of homeostasis failure of adaptive mechanisms. Burn is the most powerful stress factor that causes changes in the body that are typical of the general adaptation syndrome. The main pathogenesis and peculiarities of typical pathological processes in burn disease significantly affected are determined by the endocrine system. Produce hormones are involved not only in the starting mechanism, but also in the development of compensatory-adaptive reactions, mobilizing the body's protective properties. Thus, a feature of adolescence is that at this age the body undergoes a qualitative change to the restructuring of all systems. There are significant morphological and functional restructuring of important metabolic processes in the body organs like the pituitary gland, adrenal glands, thyroid and pancreas, characterized by high activity of metabolic processes, strengthening of cell and tissue differentiation, intensification of regenerative processes. The consequence is excessive functional activity of organs and systems at rest, associated with low and often paradoxical reactivity to external shocks, including a burn injury, which leads to a decrease in functional and adaptive capabilities of the organism adolescents. All these features to consider when choosing the strategy of surgical treatment of persons puberty, burn victims.

**Key words:** adolescence; burn; puberty; typical pathological processes.

По данным Всемирной организации здравоохранения и ЮНИСЕФ, ожоги занимают третье место среди всех травмирующих факторов. Ежегодно в Российской Федерации среди около 500 тысяч пострадавших от ожогов, обратившихся за медицин-

ской помощью, 25–30 % составляют дети и подростки. За рубежом частота термической травмы у детей и подростков примерно такая же. Так, данные Министерства здравоохранения Великобритании позволяют утверждать, что из 250 000 пациентов

с ожоговой травмой, обратившихся за медицинской помощью, до 10% составляют лица пубертатного возраста [10]. Каждый год приблизительно 42 000 детей и подростков в возрасте от 0 до 19 лет погибают от непреднамеренной травмы, из которой термическая травма составляет примерно 20% случаев в странах Евросоюза. Из 310 000 человек, погибших от ожогов на территории Африки и Юго-Восточной Азии, примерно тридцать процентов составлял контингент лиц в возрасте до 20 лет [1].

Изменения гормонального статуса, характерные для подросткового возраста, обуславливают перестройку иммунной системы. Соматотропный гормон и тиреоидные гормоны стимулируют функцию вилочковой железы, лимфоидной ткани, образование Т-лимфоцитов. В тимусе начинаются процессы инволюции его самых функционально активных клеток эпителиального ряда. Эти клетки отвечают за продукцию гормонов и цитокинов, дифференцировку лимфоцитов и выполняют каркасную функцию [20]. Причиной начала деструктивных процессов в тимусе является изменение количества и активности ряда гормонов: паратиреоидного гормона, кортикостероидов, тестостерона, андрогенов [18].

Паратиреоидный гормон вызывает атрофию тимуса, уменьшение числа Т-лимфоцитов и снижение содержания гуморального фактора тимуса в циркуляции. Под влиянием кортикостероидов (прежде всего, кортизола), которые ослабляют рост и работу лимфоидной ткани, происходит гибель лимфоцитов и уменьшение чувствительности к гормонам тимуса. Тестостерон также способствует уменьшению лимфоидной ткани и силы иммунного ответа [9]. Андрогены способствуют повышению тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и оказывают выраженное угнетающее действие на иммунитет, что детерминирует устойчивость таких пациентов к тяжелой сочетанной и ожоговой травме.

В период полового созревания действие тиреоидных гормонов и соматотропного гормона уравновешивается адренокортикотропным гормоном и глюкокортикоидами, угнетающими Т-лимфоциты и иммуногенез. При этом в начале подросткового возраста в период полового созревания в надпочечниках преобладает синтез минералокортикоидов, обладающих противовоспалительным действием, а затем увеличивается синтез глюкокортикоидов. Значительно повышается активность гипоталамо-гипофизарной системы и половых желез. Изменяется уровень гормонов стресса — катехоламинов. Катехоламины и глюкокортикоиды продолжают угнетать функции иммунитета подростка в пубертатном периоде [15].

При повторяющемся, длительном, тяжелом стрессе, в том числе при тяжелой ожоговой травме, нарушается взаимодействие иммунокомпетентных клеток, угнетается их пролиферация и клеточная активность. Происходит снижение клеточной популяции, уменьшается количество клеток тимуса и костного мозга, наступает стадия истощения, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для развития вторичных иммунодефицитных состояний у пострадавших от ожогов. Под влиянием половых гормонов и гормонов роста начинается перестройка функционирования нервной и эндокринной систем, в то время как работа иммунитета напрямую связана с ними [5].

Эти особенности гормонального фона и иммунологические особенности вызывают своеобразие течения таких типовых патологических процессов, как воспаление, гипоксия, нарушение микроциркуляции, иммунодефицитные состояния у пострадавших от ожогов в пубертатном возрасте [7]. Указанные изменения метаболизма, гормонального фона, нейроэндокринной регуляции в подростковом возрасте способствуют повышению реактивности и снижению резистентности организма к различным факторам внешней среды, в том числе к тяжелым травмам и ожогам.

В ответ на ожоговую травму в организме ребенка в период полового созревания закономерно развиваются типовые патологические процессы, которые включают практически все органы и системы, приводят к выраженному нарушению гомеостаза, срыву адаптационных механизмов [9]. Ожог является наиболее сильным стрессовым фактором, вызывающим в организме изменения, характерные для общего адаптационного синдрома [7].

Особенности течения типовых патологических процессов при ожоговой болезни существенно детерминируются эндокринной системой пострадавших. Вырабатываемые гормоны принимают участие не только в пусковом механизме, но и в развитии компенсаторно-приспособительных реакций, мобилизации защитных свойств организма [17]. Особенно важная роль в этом сложном процессе принадлежит системам гипофиз — кора надпочечников, гипофиз — щитовидная железа. Они представляют собой не только промежуточное звено в эфферентных путях нервной регуляции, но и являются периферическими эндокринными эффекторами, обеспечивающими сбалансированность обменных и регенераторных процессов [23].

Гормональный фон в пубертатный период оказывает значительное влияние и обуславливает своеобразие течения типовых патологических процес-

сов (ожогового шока, системной воспалительной реакции, ожогового сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности, гипоксии, иммунодефицита, а также нарушения микроциркуляции), которые, в свою очередь, определяют особенности течения ожоговой болезни [6].

Основную роль в развитии адаптивных реакций при шоке любой этиологии играет центральная нервная система. При стрессе избыточно активируется симпатико-адреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы. Соответственно, повышается продукция соматомидина, гормона роста, биогенных аминов и половых гормонов, выработка которых в период полового созревания не сбалансирована [14]. Происходит возбуждение коры и ретикулярной формации головного мозга, следующим этапом в клетках гипоталамуса высвобождается норадреналин, который, в свою очередь, стимулирует синтез АКТГ, кортикостероидов. Кортикостероиды, в свою очередь, вызывают распад аминокислот, которые необходимы для сборки новых белков взамен поврежденных при ожоге [2].

На фоне полного здоровья у лиц в период полового созревания регистрируется снижение показателей артериального давления, минутного объема сердца, поглощения кислорода, что, в свою очередь, может привести к гиповолемии, гипоперфузии, лактат-ацидозу. Эти факторы необходимо учитывать при подборе интенсивной терапии таким пациентам в острый период ожоговой болезни [16].

В подростковом возрасте оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и гипофиз-щитовидная железа работают в интенсивном режиме. Поэтому при возникновении ожогового шока истощение данной функциональной системы происходит в более короткие сроки, что влияет на процессы регенерации тканей, существенно изменяя их течение [12]. В литературе имеются сведения, что процесс воспаления в пубертатном периоде протекает весьма специфично [20]. В частности, наблюдается выраженная перестройка всех регулирующих систем организма; в первую очередь эндокринной, вегетативной, нервной и иммунной. Эта перестройка активирует усиленную работу этих систем, следовательно, воздействие любого патогенного агента неизбежно отразится на организме и его реакциях в период пубертата. Общей особенностью периода полового созревания можно признать снижение способности к отграничению очага воспаления; а на фоне сдвига в функционировании основных регуляторных систем в подростковом периоде, эта особенность может проявляться чаще и протекать более бурно, чем в другие периоды [11].

У подростков в период полового созревания отмечается определенная адаптационная уязвимость системы гормональной регуляции, являющейся самостоятельным мощным стрессовым фактором при пубертате. Наблюдается катехоламинергическая и симпатикотоническая гиперактивность (фазический дисбаланс), которая при длительном воздействии любого стрессового фактора ведет к появлению разнообразных моторно-вегетативно-трофических нарушений миокарда и сосудов [10]. В связи с этим чрезвычайно раздражители, в том числе и ожоговая травма, вызывают существенные расстройства нервной регуляции, значительные нарушения структуры и функции желез внутренней секреции, что сопровождается развитием в организме характерных признаков «общего адаптационного синдрома» [22]. Однако доказанность этого принципиального положения не снижает актуальности проблемы, поскольку остаются невыясненными многие вопросы, важные для клиники термических поражений. Среди них особое внимание заслуживает механизм недостаточности гипоталамус-надпочечниковой системы у таких пациентов [19].

У лиц пубертатного возраста относительно часто констатируется формирование септических очагов при ожоговой болезни [4]. Ряд авторов считают, что дисбаланс регулирующих систем организма, которые функционируют на своеобразном «пределе возможностей», может являться неблагоприятным фоном, который препятствует отграничению воспалительного очага, что в последующем может привести к генерализации процесса и развитию сепсиса [3]. Показано, что у подростков с отягощенным преморбидным фоном, в частности в пубертатном возрасте, частота сепсиса и полиорганной недостаточности при ожоговой травме в 4 раза выше, чем среди общей массы детей. Это обстоятельство повышает вероятность пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома.

В настоящее время основными причинами летальных исходов у обожженных остаются сепсис и полиорганная дисфункция, которые гораздо чаще развиваются именно в подростковом возрасте в период полового созревания [13]. У подростков 13–16 лет адаптация к длительному действию гипоксии приводит к преобладанию функциональной активности гуморального иммунитета, выражающемуся увеличением количественного содержания В-лф и сывороточных иммуноглобулинов.

Установлены возрастные отличия в динамике субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. У лиц всех возрастных групп наблюдалось выраженное в разной степени достоверное уве-

личение Т-лимфоцитов. Популяция Т-хелперов при длительной гипоксии обычно возрастает, однако в период пубертатного возраста возрастает количество Т-супрессоров, что закономерно приводит к снижению иммунорегуляторного индекса [5].

Кроме вышеперечисленных факторов, угнетающее действие на иммунную систему подростков оказывает лабильность психики, вегетативной нервной системы, отклонения в обмене веществ. Перестройка организма приводит к появлению повышенной чувствительности к неблагоприятным факторам внешней среды. Отмечается преобладание процессов возбуждения и ослабление всех видов внутреннего торможения. Подростковый период — время неустойчивого поведения, с высоким риском проявления его асоциальных форм [8].

Таким образом, особенность подросткового периода состоит в том, что именно в этом возрасте организм претерпевает качественные изменения с перестройкой всех систем. Происходят значительные морфофункциональные перестройки таких важных в метаболическом обеспечении организма органов, как гипофиз, надпочечники, щитовидная и поджелудочная железы, характерны высокая активность обменных процессов, усиление клеточной и тканевой дифференцировки, интенсификация регенераторных процессов [15]. Следствием этого является избыточная функциональная активность всех органов и систем в состоянии покоя, обуславливающая низкую, а часто и парадоксальную реактивность к внешним воздействиям, в том числе к ожоговой травме, что приводит к снижению функциональных и адаптационных возможностей организма подростков. Все эти особенности необходимо учитывать при выборе стратегии хирургического лечения лиц пубертатного возраста, пострадавших от ожогов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Верткин А.Л. Руководство для скорой медицинской помощи. 2007; 145.
2. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М., 2008; 240.
3. Глыбочко П.В., Свистунова А.А., Чеснокова Н.П., Ледванова М.Ю. Шок как проявление реакций дезадаптации при стрессе. М., 2009; 237–79.
4. Гординская Н.А. Иммунодиагностика и иммунотерапия синегнойного острого сепсиса. М., 2008; 177.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В., Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В., Андреева Е.Н., Реброва О.Ю., Богданова П.С. Эпидемиологическое исследование особенностей прохождения стадий пубертата у детей и подростков Московского региона. Акуш. и гинеколог. 2007; 2: 39–45.
6. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002; 52–5; 141–50.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов А.П. Общая патофизиология. СПб., 2001; 1: 96.
8. Иванов А.Б. Биоэлектрическая активность, кровенаполнение и снабжение кислородом коры головного мозга детей и подростков при гипоксии: Автореф. дис... д-ра. биол. наук. Нальчик: КБГУ. 2002; 26.
9. Назаров И.П., Артемьев С.А., Мацкевич В.А. Нейрогуморальный гомеостаз и система иммунитета при ожоговой болезни у детей. Сибирское медицинское обозрение. 2008; 1: 32–4.
10. Островский Н.В., Бабкин В.Б., Белянина И.Б. Неотложная помощь при термической травме. Саратов: Изд-во СМУ. 2006; 35.
11. Романенко А.В. Морфофункциональный статус детей и подростков Ставрополя в норме и при нарушении слуха: Автореф. дис... канд. биол. наук. Ставрополь: СГУ. 2006; 18.
12. Романова Т.А. Особенности пубертатного периода на современном этапе. Русский медицинский журнал. 2005; 3: 52.
13. Тинтиналли Д.Э., Кроум Р.Л., Руиза Э. Неотложная медицинская помощь: Пер. с англ. М., 2001; 87.
14. Федюкович Н.И. Анатомия и физиология человека, 2003; 123.
15. Чеботникова Т.В., Бутрова С.А., Андреева Е.Н., Кучма В.Р. Эпидемиологическое исследование особенностей прохождения стадий пубертата у детей и подростков, проживающих в Москве. Трудный пациент, 2006; 2: 61.
16. Чекушкин А.А. Морфофункциональное состояние щитовидной железы и коркового вещества надпочечников при ожоговом шоке: Автореф. дис... канд. мкд. наук. Ульяновск: 2011; 154.
17. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патофизиология. 2001; 702.
18. Чернышова Е.В. Возрастная динамика экспрессии гормонов в тимусе человека: автореф. дисс... канд. биол. наук. СПб., 2008; 50.
19. Чеснокова Н.П., Глыбочко П.В., Барсуков В.Ю. Патогенез типовых реакций организма на травму. Саратов: Изд-во СМУ, 2011; 146–222.
20. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. О роли активации свободнорадикального окисления в структурной и функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии. Фундаментальные исследования. 2009; 5: 177.
21. Ярилин А.А. Иммунология. М., 2010; 128.

22. Edwards P., Roberts I., Green J., Lutchmun S. Deaths from injury in children and employment status in family: analysis of trends in class specific death rates. *BMJ*. 2006; 333 (6): 119.
23. Palmieri R.L. Pediatric soup scald burn injury: etiology and prevention. *Journal of Burn Care and Research*. 2008; 29 (4): 114–8.

## REFERENCES

1. Bagnenko S.F., Vertkin A.L. Rukovodstvo dlya skoroy meditsinskoj pomoshchi [Guide for medical emergency]. 2007; 145. (in Russian).
2. Belotskiy S.M., Avtalion R.R. Vospalenie. Mobilizatsiya kletok i klinicheskie efekty [Cell mobilization and clinical effects]. M., 2008; 240. (in Russian).
3. Glybochko P.V., Svistunova A.A., Chesnokova N.P., Ledvanova M.Yu. Shok kak proyavlenie reaktsiy deadaptatsii pri stresse [Shock as a manifestation of the reactions of maladjustment under stress]. M. 2009; 237–79. (in Russian).
4. Gordinskaya N.A. Immunodiagnostika i immunoterapiya sinegnoynogo ostrogo sepsisa [Immunodiagnosis and immunotherapy of acute Pseudomonas aeruginosa sepsis]. M., 2008; 177. (in Russian).
5. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Chebotnikova T.V., Kuchma V.R., Skoblina N.A., Butrova S.A., Savel'yeva L.V., Andreeva E.N., Rebrova O.Yu., Bogdanova P.S. Epidemiologicheskoe issledovanie osobennostey prokhozheniya stadiy pubertata u detey i podrostkov Moskovskogo regiona [Epidemiological study of peculiarities of stages of sexual maturation in children and adolescents of Moscow region]. *Akush. i ginek*. 2007; 2: 39–45. (in Russian).
6. Dedov I.I., Semicheva T.V., Peterkova V.A. Polovoe razvitiye detey: norma i patologiya [Sexual development of children: norm and pathology]. M., 2002; 52–5; 141–50. (in Russian).
7. Zaychik A.Sh., Churilov A.P. Obshchaya patofiziologiya [General pathophysiology]. SPb. 2001; 1: 96. (in Russian).
8. Ivanov A.B. Bioelektricheskaya aktivnost', krovenapolnenie i snabzhenie kislorodom kory golovnoy mozga detey i podrostkov pri gipoksii [Electrical activity, the blood circulation and oxygen supply of cerebral cortex of children and adolescents during hypoxia]: PhD-thesis. Nal'chik: KBGU. 2002; 26. (in Russian).
9. Nazarov I.P., Artem'yev S.A., Matskevich V.A. Neyrogumoral'nyy gomeostaz i sistema immuniteta pri ozhogovoy bolezni u detey [Neurohumoral homeostasis and the immune system in burn disease in children]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2008; 1: 32–4. (in Russian).
10. Ostrovskiy N.V., Babkin V.B., Belyanina I.B. Neotlozhnaya pomoshch' pri termicheskoy travme [Emergency care in thermal injury]. Saratov: Izd-vo SMU. 2006; 35. (in Russian).
11. Romanenko A.V. Morfofunktsional'nyy status detey i podrostkov Stavropol'ya v norme i pri narushenii slukha [The morpho-functional status of children and teenagers of Stavropol in normal and hearing-impaired]: Avtoref... dis... kand. biol. nauk. Stavropol': SGU. 2006; 18. (in Russian).
12. Romanova T.A. Osobennosti pubertatnogo perioda na sovremennom etape [Characteristics of puberty at the present stage]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 3: 52. (in Russian).
13. Tintinalli D.E., Kroum R.L., Ruiza E. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Emergency medical assistance]: Per. s angl. M. 2001; 87. (in Russian).
14. Fedyukovich N.I. Anatomiya i fiziologiya cheloveka [Anatomy and human physiology], 2003; 123. (in Russian).
15. Chebotnikova T.V., Butrova S.A., Andreeva E.N., Kuchma V.R. Epidemiologicheskoe issledovanie osobennostey prokhozheniya stadiy pubertata u detey i podrostkov, prozhivayushchikh v Moskve [Epidemiological study of peculiarities of stages of sexual maturation in children and adolescents living in Moscow]. *Trudnyy patsient*, 2006; 2: 61. (in Russian).
16. Chekushkin A.A. Morfofunktsional'noe sostoyanie shchitovidnoy zhelezy i korkovogo veshchestva nadpocheknikov pri ozhogovom shoke [Morphofunctional state of thyroid gland and cortex of the adrenal glands in burn shock] PhD-thesis. Ulyanovsk; 2011. (in Russian).
17. Chereshev V.A., Yushkov B.G. Patofiziologiya [Pathophysiology], 2001; 702. (in Russian).
18. Chernyshova E.V. Vozrastnaya dinamika ekspressii gormonov v timuse cheloveka [Age-related changes in expression of hormones in the human thymus]: avtoref. diss... kand. biol.nauk: 14.00.53/ Chernyshova Elena Viktorovna. SPb., 2008; 50. (in Russian).
19. Chesnokova N.P., Glybochko P.V., Barsukov V.Yu., Patogenez tipovykh reaktsiy organizma na travmu [The pathogenesis of typical reactions to trauma]. Saratov: Izd-vo SMU, 2011; 146–222. (in Russian).
20. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. O roli aktivatsii svobodnoradikal'nogo okisleniya v strukturnoy i funktsional'noy dezorganizatsii biosistem v usloviyakh patologii [On the role of activation of free radical oxidation in structural and functional disruption of biological systems in pathology]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2009; 5: 177. (in Russian).
21. Yarilin A.A. Immunologiya [Immunology]. M., 2010; 128. (in Russian).

22. Edwards P., Roberts I., Green J., Lutchmun S. Deaths from injury in children and employment status in family: anal. of trends in class specific death rates. BMJ. 2006; 333 (6): 119.
23. Palmieri R.L. Pediatric soup scald burn injury: etiology and prevention. Journal of Burn Care and Research. 2008; 29 (4): 114–8.

---

◆ Информация об авторах

*Васильева Анастасия Григорьевна* — аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Vasilyeva-87@mail.ru.

*Vasilyeva Anastasia Grigorievna* — Postgraduate Student, Operative surgery and topographic anatomy Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Vasilyeva-87@mail.ru.

*Зиновьев Евгений Владимирович* — д-р мед. наук, профессор. Кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: evz@list.ru.

*Zinoviev Evgeny Vladimirovich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Hospital Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: evz@list.ru.

*Костяков Денис Валерьевич* — клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kosdv@list.ru.

*Kostyakov Denis Valerievich* — Hospital Surgery, Department Resident Doctor. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kosdv@list.ru.

## ГЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

© А. П. Трашков<sup>1</sup>, А. Л. Спирин<sup>1</sup>, Н. В. Цыган<sup>2</sup>, М. Р. Артеменко<sup>1</sup>, В. А. Печатникова<sup>1</sup>,  
Н. А. Верлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург

**Резюме.** Несмотря на значительные достижения онкологии и нейрохирургии, глиальные опухоли головного мозга продолжают оставаться актуальной проблемой современного здравоохранения. Удельный вес глиом в общей структуре глиальных новообразований составляет 40–45 %, преимущественно они выявляются в возрасте 30–60 лет, поражая наиболее трудоспособную часть населения. Глиальные новообразования, как правило, развиваются из клеток астроцитарной или олигодендроцитарной популяции и характеризуются быстрыми темпами роста первичного узла опухоли, инвазивностью, склонностью к раннему метастазированию, высокой частотой рецидивирования и неблагоприятным прогнозом. В статье приведена современная клиническая классификация глиом, основанная на принципах локализации, гистогенеза и активности опухолевого процесса. Характерная особенность глиальных опухолей головного мозга — инвазивный рост с отсутствием макроскопически четкой границы между опухолью и нормальной тканью мозга. Такой тип роста типичен для быстрорастущих высокозлокачественных глиом (анapластические астроцитомы, глиобластомы), он характеризуется неблагоприятным прогнозом. Как и для большинства злокачественных опухолей, для анапластических типов глиом характерно интенсивное развитие патологической сосудистой сети, что ускоряет темпы роста новообразования, скорость инвазии и метастазирования, а также увеличивает риск для пациентов из-за возможности кровоизлияния в опухоль. Узловой тип роста с четко очерченной границей и незначительной инфильтрацией встречается реже, при условно доброкачественных глиомах, имеющих более благоприятный прогноз лечения. В статье дан детальный обзор основных хирургических, радиологических и химиотерапевтических направлений лечения глиом. В конце делается заключение, что описанными методами не исчерпываются все предложения по увеличению эффективности лечения глиальных опухолей и разработка новых методов приблизит нейроонкологов к решению этой актуальной проблемы.

**Ключевые слова:** опухоли головного мозга; глиомы; нейроонкология; нейрохирургия; нейровизуализация; нейронавигация.

## CEREBRAL GLIAL TUMORS: GENERAL PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

© A. P. Trashkov<sup>1</sup>, A. L. Spirin<sup>1</sup>, N. V. Tsygan<sup>2</sup>, M. R. Artemenko<sup>1</sup>, V. A. Pechatnikova<sup>1</sup>,  
N. A. Verlov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** Cerebral glial tumors continue to be a relevant issue of contemporary medicine in spite of considerable breakthroughs in oncology and neurosurgery. Cerebral gliomas constitute about 40–45 % of all glial tumors' general structure; these tumors are mostly diagnosed at the age of 30–60 thus affecting the most able-bodied segment of population. Glial tumors usually arise out of astrocytal or oligodendrocytal cell population and are characteristic of high growth rate, invasiveness, early metastatic ability, high rate of recurrence and unfavorable prognosis. The present paper focuses at the contemporary clinical classification of gliomas based upon their location, histogenesis and activity of growth. Invasive growth with absence of distinct macroscopic border between the tumor and normal brain tissue is a characteristic peculiarity of glial brain tumors. This type of growth is peculiar for fast-growing highly malignant gliomas (anaplastic astrocytomas, glioblastomas). It is characteristic of unfavorable outcome. Anaplastic gliomas like a majority of malignant tumors are characteristic of intensive development of pathologic vascular network which boosts the rate of tumor growth as well as the intensity of metastases-forming also increasing the risk of cerebral hemorrhage into the tumor. Nodal type of growth with distinct border and moderate infiltration is less typical and may be found in case of conditionally benign gliomas with more favorable prognosis. The paper gives a detailed review of basic surgical, radiological and chemotherapeutical approaches towards treatment of gliomas. Closing the review the authors conclude that methods described in the paper do not exhaust all suggested improvements of glial tumors treatment and that elaboration of novel methods will bring neurooncologists closer to solving this actual problem.

**Key words:** cerebral tumors; brain tumors; neurooncology; neurosurgery, neurovisualization; neuronavigation.

Глиомы (нейроэктодермальные, нейроэпителиальные опухоли) являются первичными опухолями центральной нервной системы, исходно возникающими из клеток глии, составляющих паренхиму мозга. Интерес к проблеме глиальных опухолей мозга в настоящее время обусловлен двумя основными факторами: неуклонным нарастанием удельного веса больных глиомами в общей структуре онкологической заболеваемости и отсутствием прорывных достижений в результатах лечения пациентов с этой патологией, несмотря на частные успехи фундаментальной и клинической онкологии, расширение арсенала противоопухолевой химиотерапии и повышение технической оснащенности диагностических и нейрохирургических отделений [38].

Среди всех новообразований центральной нервной системы глиомы занимают ведущее место, составляя, по различным оценкам, 40–45% всех интракраниальных опухолей [1, 18, 23, 37]. Около 70% первичных опухолей головного мозга представлены различными глиомами, из них более половины на момент постановки диагноза уже имеют высокую степень злокачественности (high grade gliomas; WHO grade III–IV степени по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) [29]. Условно доброкачественные глиомы (low grade gliomas; WHO grade I–II степени по классификации ВОЗ) наблюдаются сравнительно редко: в США ежегодно регистрируется не более 1500 пациентов [32].

В целом заболеваемость различными типами глиом в мире составляет 10–13 случаев на 100 тысяч населения [8, 30, 31]. При этом только в Российской Федерации ежегодно регистрируется не менее 10 тысяч впервые выявленных случаев первичных нейроэпителиальных опухолей головного мозга, и этот показатель имеет устойчивую тенденцию к увеличению [16]. Основные причины этого роста принято условно разделять на две группы: абсолютные и относительные. К абсолютным относят все факторы, напрямую способствующие увеличению количества случаев возникновения новообразований, такие как стремительное старение населения экономически развитых стран, постепенное накопление в человеческой популяции опасных мутаций, увеличивающих потенциальный риск развития опухолей, ухудшение экологической обстановки и высокие темпы урбанизации, тесно связанные с ними изменения образа жизни и характера питания людей. Относительным обстоятельством является, как это ни парадоксально, широкое внедрение диспансеризации и развитие высокотехнологичных методов медицинской помощи, способствующих более частому и раннему выявлению опухолей.

Несмотря на то, что заболеваемость глиомами характерна для всех возрастных групп, как правило, эти опухоли встречаются у пациентов в возрасте 30–60 лет [11, 17, 33], т. е. поражается наиболее трудоспособная часть населения. По сравнению с женщинами у мужчин риск развития глиом равен 1,5 : 1, у пожилых по отношению к молодым — 3,2 : 1.

Предпосылками для изучения патогенеза глиальных новообразований мозга, разработки методов их диагностики и лечения явились достижения общей хирургии (внедрение эфирного наркоза, правил асептики и антисептики) и физиологии центральной нервной системы (разработка функционального картирования областей головного мозга), положивших начало развитию нейрохирургии, как самостоятельной дисциплины [10, 31]. Первые успешные операции по удалению интракраниальных опухолей были проведены британскими хирургами — Уильямом Макьюном (William MacEwen) в 1879 году и Александром Беннеттом (Alexander Hughes Bennett) в 1884 году. Эти работы послужили отправной точкой для дальнейших исследований в этой области. Однако, несмотря на более чем столетнюю историю нейроонкологии и использование для лечения глиом современных достижений науки, за последние 30 лет средняя продолжительность жизни таких больных увеличилась всего лишь на несколько месяцев [17, 34].

Клиническая классификация глиальных новообразований, обеспечивающая единство тактики лечения и точность прогноза, построена на принципах локализации, гистогенеза и активности опухолевого процесса.

Локализационный принцип предполагает разделение опухолей на группы в зависимости от места их возникновения (по наименованию доли/долей мозга или отдельных мозговых структур) и распространения в мозговом веществе. По данным эпидемиологических исследований, частота поражения глиомами различных отделов головного мозга у взрослых пациентов ориентировочно составляет [14, 24]:

- полушария большого мозга — 70% (в том числе: лобная доля — до 19%, височная — до 13%, теменная — до 9%, затылочная — до 2%, сочетание поражения различных долей — около 28%);
- мозолистое тело — 5%;
- подкорковые ганглии — 6%;
- желудочки мозга — 7%;
- зрительные нервы и хиазма — 1–1,5%;
- ствол мозга — 6%;
- мозжечок — 4–4,5%.

В зависимости от исходного гистологического типа клетки-предшественницы опухолевого клона создана патоморфологическая классификация гли-

ом, которая предполагает выделение нескольких категорий [42]:

- 1) астроцитарные опухоли;
- 2) олигодендроглиальные опухоли;
- 3) олигоастроцитарные опухоли;
- 4) эпендимарные опухоли;
- 5) опухоли хориоидного сплетения;
- 6) другие нейроэпителиальные опухоли;
- 7) нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли;
- 8) опухоли шишковидной железы;
- 9) эмбриональные опухоли.

В отличие от классификации глиальных новообразований, основанной на их локализации и предназначенной, в основном для оптимизации тактики оперативного лечения, патоморфологическая классификация имеет первостепенное значение для подбора химиотерапии, определения прогноза развития заболевания, а также для фундаментальных исследований в нейроонкологии. В подавляющем большинстве случаев глиомы представлены опухолями, развивающимися из клеток астроцитарного ряда, реже, из олигодендроцитов. Такие новообразования, как эпендимомы, хориоидпапилломы, нейробластомы, пинеаломы и другие, относясь по сути к нейроэктодермальным новообразованиям, тем не менее в рамках глиом обычно не рассматриваются, так как существенно отличаются от последних по своим биологическим и клиническим особенностям [17].

Разработанная Всемирной организацией здравоохранения классификация глиальных опухолей по активности опухолевого процесса, т.е. по степени злокачественности, подразумевает выделение четырех степеней, где IV степень — это максимально активные, быстрорастущие, низкодифференцированные или недифференцированные, злокачественные опухоли (например, глиобластома, пинеобластома), а I степень — группа глиом, характеризующаяся медленным, малоинвазивным ростом и высокой степенью дифференцировки опухолевых клеток (например, плеоморфная ксантоастроцитома, миксопапиллярная эпендимома) [42]. Решающую роль в определении степени активности (злокачественности) играют методы гистологического исследования препарата опухоли, полученного при ее удалении или стереотаксической биопсии. Критерии оценки базируются на наличии ядерного атипизма, количестве патологических митозов, пролиферативной активности эндотелия сосудов, выраженности некротических изменений и ряда других гистологических критериев. В некоторых случаях, особенно при анализе материала от практически недифференцированных опухолей, для уточнения диагноза рекомендуется иммуногистохимическое

исследование или генотипирование новообразования (изучение теломеразной активности, высокая экспрессия *GFAP*, *VEGF*, *IGF-1* и рецепторов к ним, эпителиального мембранного антигена, Ki-67 и других маркеров злокачественных опухолей центральной нервной системы) [10, 36].

Характерной особенностью глиальных опухолей головного мозга является инвазивный рост, при котором макроскопически отсутствует четкая граница между опухолью и нормальной тканью мозга, мозговая паренхима, как правило, инфильтрирована опухолевыми клетками на значительном удалении от первичного узла новообразования. Такой тип роста опухоли наиболее типичен для быстрорастущих высокозлокачественных глиом типа анапластических астроцитом, глиобластом и характеризуется неблагоприятным прогнозом. Как и для большинства злокачественных опухолей, для анапластических типов глиом характерно интенсивное развитие патологической сосудистой сети, что ускоряет темпы роста новообразования, скорость инвазии и метастазирования, а также увеличивает риск для пациентов из-за возможности кровоизлияния в опухоль и прилегающие ткани [22].

Узловой тип роста с более или менее четко очерченной границей и незначительной инфильтрацией встречается существенно реже, чаще всего при условно доброкачественных глиомах (I–II степень по классификации Всемирной организации здравоохранения), имеющих более благоприятный прогноз лечения.

Клинические проявления глиальных опухолей головного мозга представлены разнообразной общемозговой и очаговой органической симптоматикой различной степени тяжести в соответствии с локализацией и объемом новообразования, синдромами внутричерепной гипертензии, гидроцефалии (при окклюзии ликворных путей) и, в далеко зашедших случаях, дислокационным синдромом. Патогномоничные симптомы, как правило, отсутствуют. На ранних этапах развития опухоль может манифестировать единичными признаками (головокружение, эпилептические припадки, нарушение чувствительности и др.), что часто не позволяет установить ни топический диагноз, ни определить гиперпластический характер патологического процесса. В ряде случаев диагноз опухоли мозга является случайной находкой на компьютерной или магнитно-резонансной томографии при обследовании пациента неврологом в связи с теми или иными жалобами. В настоящее время магнитно-резонансная томография головного мозга является «золотым стандартом» диагностики опухолей мозга. В ряде случаев необходимую дополнительную информацию может

предоставить магнитно-резонансная ангиография, магнитно-резонансная спектроскопия [40], функциональная магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография [20].

Сложность лечения злокачественных глиом требует комплексного подхода и участия целого ряда специалистов. Первый в этом ряду — нейрохирург. Основными задачами, которые решаются в ходе оперативного вмешательства, являются максимальное уменьшение объема новообразования и получение материала для гистологического исследования. При этом одним из условий хирургического вмешательства является сохранение функционально активных зон мозга для предотвращения клинически значимого неврологического дефицита и максимально возможного сохранения качества жизни пациента.

Инфильтративный характер роста опухоли, отсутствие отчетливых границ опухолевого узла и близость функционально значимых структур мозга резко ограничивают (практически исключают) возможности радикального хирургического удаления глиом. Тем не менее стремиться к этому необходимо: объем удаления опухоли положительно коррелирует с продолжительностью жизни, со временем возникновения продолженного роста новообразования и необходимостью повторного вмешательства [39, 41].

Высокая инвазивная активность и метастатический потенциал глиом наиболее ярко продемонстрированы в ряде клинических исследований [28, 34, 35], выявивших необычное увеличение частоты возникновения отдаленных очагов роста новообразования при улучшении результатов лечения области первичного опухолевого узла (максимально полная циторедукция, агрессивные лучевая и химиотерапия). На наш взгляд, данное предположение представляется не совсем корректным, так как проводит прямую причинно-следственную связь между этими двумя событиями. Вероятно, в тех случаях, когда через какой-то период времени после операции возникал рост опухолевого узла в отдалении от зоны вмешательства, имела место мультифокальная глиома с удаленным очагом (метастаз), не выявленным до операции. Адекватное лечение замедляло темпы продолженного роста в исходной зоне и на первый план выходил рост метастаза опухоли в отдаленной области мозга.

Значительное уменьшение объема злокачественной глиомы позволяет в ряде случаев предотвратить развитие синдрома внутричереп-

ной гипертензии и окклюзию ликворных путей, уменьшить выраженность неврологической симптоматики за счет устранения прямого сдавления опухолевым узлом близлежащих структур мозга и постепенного уменьшения перифокального отека, что в итоге улучшает качество жизни пациента. Следует заметить, что корреляция объема удаления опухоли и продолжительности жизни может быть не так явно выражена в случае ответа глиомы на проводимую в дальнейшем лучевую и химиотерапию [14].

Таким образом, одной из основных задач хирургии глиом является повышение радикальности удаления опухолей. Это решается путем разработки методов, позволяющих более точно верифицировать границы новообразования в ходе оперативного вмешательства, и способов улучшения интраоперационной деструкции остатков опухолевой ткани в зоне оперативного вмешательства.

К первым можно отнести использование различных нейронавигационных систем, позволяющих заранее спланировать оптимальный доступ и ход операции с учетом картирования функциональных зон мозга (функциональная магнитно-резонансная томография с идентификацией моторных и речевых зон, магнитно-резонансная трактография и др.), ориентироваться во время операции и видеть на мониторе положение хирургического инструмента по отношению к опухоли и окружающим мозговым структурам, сопоставляя предоперационные магнитно-резонансные изображения с картиной операционного поля. Определенные недостатки, свойственные нейронавигационным системам, например ошибки, обусловленные изменением топографии мозговых структур при их сдавлении объемом опухолевой ткани или механическим смещением в ходе операции, могут быть скомпенсированы применением интраоперационной магнитно-резонансной или компьютерно-томографической нейровизуализации.

При работе в области функционально активных зон головного мозга используются методики интраоперационного электрофизиологического контроля, включая интраоперационные вызванные потенциалы и ряд других методик, позволяющих предотвратить повреждение функционально активных зон и возникновение послеоперационного неврологического дефицита [7, 12].

Помимо средств лучевой диагностики для целей интраоперационной навигации, контроля качества удаления опухоли также возможно применение ультразвуковых сканеров, однако в этом случае следует учитывать сложность интерпретации получаемых данных, связанную с гетерогенностью самой ткани

опухоли и ее экзогенных характеристик, условий локализации в операционном поле, характеристик датчиков и других факторов.

Применение операционных микроскопов в настоящее время является стандартом хирургических вмешательств на головном мозге. Для повышения точности распознавания остатков опухоли и мозговой ткани предлагается использование различных методик интраоперационной метаболической навигации, например, «прокрашивание» опухолевой ткани флуорофором (5-аминолевулиновая кислота) [5, 6]. Это требует дополнительной комплектации микроскопа флуоресцентным модулем, либо применения лазерного спектроанализатора. Однако различные глиомы не в одинаковой степени накапливают флуорофор, что существенно ограничивает возможности использования данного метода и увеличивает вероятность ошибок [5, 39].

Перспективным методом периперационной элиминации остатков опухолевой ткани является интраоперационная лучевая терапия (intraoperative radiation therapy — IORT), позволяющая прицельно разрушить неудаленные фрагменты глиомы. Для этой задачи оптимальным является использование источника низкоэнергетического рентгеновского излучения, например, системы INTRABEAM PRS 500 (Carl Zeiss) или ее аналогов, которые уже широко применяются в нейроонкологии. Система мобильна и безопасна, облучение проводится в условиях обычной операционной, процедура занимает непродолжительное время, удовлетворительно переносится пациентами. Несмотря на то, что в опухолевой ткани и тканях ложа опухоли создается высокая плотность ионизации, лучевое воздействие на более глубоко расположенные структуры минимально, риск развития системных побочных эффектов практически отсутствует.

Из широкого спектра методов интраоперационной деструкции новообразований, применяемых во время «открытой» операции остается дискуссионным вопрос использования криодеструкции. Этот метод обладает целым рядом положительных свойств, таких как возможность с высокой степенью вероятности получить достаточную зону гибели всех клеточных элементов на определенном расстоянии от криозонда, минимальный риск развития осложнений, отсутствие кумуляции эффекта и существенных препятствий к дальнейшему применению лучевой и химиотерапии.

В ходе открытой операции криодеструктор применяется для обработки ложа опухоли, остановки кровотечения из поврежденных сосудов, а также используется в качестве удерживающего инструмента [3]. Полная криообработка ложа опухоли

подразумевает выполнение множественных деструкций ложа при сомнении в радикальности удаления новообразования. Однако при этом функция этих участков все равно необратимо нарушается, а зоны крионекроза превращаются в мозговой детрит, не говоря уже о том, что опухолевые клетки могут оказаться более устойчивыми к воздействию низких температур, чем дифференцированные клетки тканей мозга. Гемостатический эффект криодеструктора также нельзя считать надежным, так как он заключается в образовании в сосуде «ледяного тромба», и потому после «оттаивания» возможно возобновление кровотечения, особенно при развитии гемостазиологических нарушений, как правило, сопровождающих хирургические операции. При использовании криодеструктора для фрагментирования и удаления опухоли необходимо помнить, что величина зоны гипотермии ткани вокруг ледяной сферы относительно небольшая (несколько миллиметров) и выход за ее пределы приведет к обычному кровотечению из мелких сосудов. Следовательно, если данное условие не соблюдается, то гемостатический эффект криоэкстирпации глиом снижается. Кроме этого, криодеструктор представляет собой сложное устройство, требующее подготовки для работы, выделения дополнительного сотрудника для его обслуживания, а также имеет определенные неудобства при работе в глубине раны.

С развитием методов нейровизуализации все чаще выявляются пациенты с опухолями небольшого объема без существенного «масс-эффекта», глубинной локализации или расположенные вблизи функционально значимых зон, и в силу этого труднодоступные для удаления. Общепринятой тактикой в данном случае является стереотаксическая биопсия опухоли с последующим решением вопроса о проведении химиолучевой терапии в различных вариантах. Для выполнения этой процедуры широко применяются рамные и безрамные стереотаксические системы (например, система BRW (Brown-Roberts-Wells), система CRW (Cosman-Roberts-Wells), Leksell и др.), использующие современные алгоритмы стереотаксических расчетов [2, 15, 25]. Кроме того, стереотаксическая биопсия, как метод выбора, применяется у пациентов, имеющих различные противопоказания к проведению операции (хроническая сердечная недостаточность высокого функционального класса, декомпенсированный сахарный диабет и др.), в том числе, противопоказания к общей анестезии, и в случаях, когда различные способы нейровизуализации не дали исчерпывающего ответа об этиологии объемного образования головного мозга [27].

При относительно небольших размерах глиом может оказаться перспективной методика, сочетающая биопсию со стереотаксической криодеструкцией. После взятия фрагмента опухоли на исследование производится замораживание всего объема глиомы путем последовательного введения криозонда в запланированные координатные точки. При этом зоны криодеструкции должны перекрывать друг друга, захватывать весь объем опухоли и перифокальную зону, что возможно при применении компьютеризированной системы планирования на предоперационном этапе [13, 26].

В настоящее время возросло число пациентов у которых новообразование головного мозга впервые диагностируется на такой стадии, когда объем опухоли значительно превышает размеры возможной зоны замораживания. В этом случае стереотаксическая криодеструкция рядом авторов предлагается в виде паллиативного вмешательства, как один из этапов с целью улучшить состояние пациента перед радикальной операцией или для замедления роста опухоли, что увеличивает продолжительность жизни больного [13, 25].

Вместе с тем, объем такой операции должен быть достаточно большим, т.к. единичные криодеструкции в толще опухоли не уменьшают ее объема и не приносят существенной пользы, вследствие незначительного уменьшения общего количества клеток с высокой пролиферативной активностью, что не приводит к заметному выигрышу в снижении темпов роста опухоли в целом. И, напротив, избыточные крионекрозы опухолевой ткани, с возможным вовлечением перитуморальной области, могут способствовать нарастанию перифокального отека, привести к срыву компенсаторных механизмов и развитию дислокационного синдрома [9].

Использование методов брахитерапии путем стереотаксической имплантации радиоактивных источников, например, иридий-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), палладий-103 ( $^{103}\text{Pd}$ ), пока не получило широкого распространения, прежде всего, из-за сложности работы с активностью и высокой частотой осложнений, однако исследования в этой перспективной области продолжаются.

В настоящее время основным элементом в комплексе лечения большинства пациентов с глиомами остается конвенциональная лучевая терапия. По действующему стандарту предполагается через 2–4 недели после операции проведение облучения ложа удаленной опухоли и двух сантиметров перифокальной зоны с суммарной очаговой дозой 55–60 Гр, обычно по 2 Гр за фракцию (25–30 фракций на курс), с нескольких полей в стационарном режиме или в ротации, в течение 5–6 недель. Кри-

тичными элементами для повышения эффективности лучевой терапии являются характер распределения дозы, высокая вероятность лучевого поражения кожи и функционально значимых зон мозга, и системное воздействие ионизирующего излучения на организм пациента (иммуносупрессия, анемический, гиперкоагуляционный синдромы и др.), что значительно ограничивает возможность проведения повторных курсов лучевой терапии. Существенной проблемой также является формирование лучевых некрозов в отдаленном периоде лечения (до 15% случаев), требующих проведения дифференциальной диагностики с рецидивирующей опухолью. Постоянное совершенствование аппаратной части и систем планирования лучевой терапии позволяет надеяться на улучшение результатов этого метода лечения уже в ближайшей перспективе [19].

Другим высокоэффективным инновационным методом дистанционной лучевой терапии является радиохирurgia или стереотаксическая радиохирurgia, позволяющая за одну процедуру прецизионно подводить полную дозу облучения к опухолевому очагу с минимальным воздействием на окружающие ткани. В теории это позволяет достичь полного разрушения узла опухоли, но при условии, что его размеры не превышают 3 сантиметра в диаметре. Данная методика реализована на установке с использованием фиксированных источников излучения 60 Co (GammaKnife) и установках с подвижными линейными ускорителями (CyberKnife). При размерах опухоли больше 3 сантиметров на CyberKnife возможно проведение и крупнофракционированной дистанционной лучевой терапии с формированием поля облучения сложной формы — стереотаксическая радиотерапия.

В рамках развития лучевой терапии представляются перспективными исследования по применению в лечении глиальных опухолей протонной терапии и бор-нейтронзахватывающей терапии, однако эти методы лечения находятся еще на стадии разработки и клинических исследований.

Возможности противоопухолевой химиотерапии на современном этапе ограничены и заключаются в увеличении продолжительности безрецидивного периода, продлении жизни пациентов и улучшении ее качества. Препараты применяются в соответствии с утвержденными стандартами лечения в зависимости от гистологической структуры опухоли как в режиме монотерапии, так и в определенной комбинации.

Проведение химиотерапии всегда сопряжено с высоким риском возникновения побочных эффектов, например, гематотоксичности, развития сердечной, печеночной и/или почечной недостаточ-

ности, которые в значительной мере ограничивают возможности выбора эффективных режимов воздействия на опухоль и требуют назначения соответствующей сопроводительной терапии [21, 22].

Основными направлениями исследований с целью повышения эффективности химиотерапии являются создание новых лекарственных средств, оптимизация схем назначения уже применяемых препаратов, применение таргетных методик, включая индивидуальный подбор режимов химиотерапии на основе чувствительности клеток опухоли к основным группам цитостатиков и др. [4].

В заключении необходимо отметить, что вышеперечисленными методами не исчерпываются все предложения по увеличению эффективности лечения глиальных опухолей и, возможно, в будущем разработки новых методов приблизят, наконец, нейроонкологов к решению этой актуальной проблемы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский К.К. Заболеваемость злокачественными глиомами головного мозга в Волгоградской области. Российский онкологический журнал. 2010; 4: 39–42.
2. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусавев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. Профилактическая и клиническая медицина. 2009; 4: 183–6.
3. Волов М.Б. Применение крихирургического метода при открытых оперативных вмешательствах у больных опухолями головного мозга. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 2007.
4. Гайдаенко К.П. Выбор оптимальной тактики химиотерапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 2011.
5. Гайтан А.С. Резекция глиобластом с применением комбинированной флуоресцентной навигации. Автореф. дис... канд. мед. наук М.; 2013.
6. Горяйнов С.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2013.
7. Жуков В.Ю. Планирование хирургического доступа при удалении внутримозговых опухолей больших полушарий с использованием функциональной МРТ, нейронавигационных систем и электрофизиологического мониторинга. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2010.
8. Зозуля Ю.А. Эпидемиологические исследования в нейроонкологии: современное состояние в Украине и за рубежом. Вопросы нейрохирургии. 1998; 2: 50–4.
9. Кандель Э.И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия. М.: Медицина; 1981.
10. Колотов К.А. Иммуногистохимические особенности глиальных опухолей головного мозга. Медицинский альманах. 2012; 23 (4): 66–9.
11. Лихтерман Б.Л. Рождение нейрохирургической клиники (20-е–30-е годы XX века). В кн. Мат. III съезд нейрохирургов России. М.; 2002: 704–5.
12. Лошаков В.А. Хирургическое лечение метастазов злокачественных опухолей головного мозга. В кн. Мат. III Съезда онкологов и радиологов СНГ (Минск, 25–28 мая 2004 г.). Минск: 2002; 260.
13. Мартынов Б.В. Метод стереотаксической криодеструкции в лечении больных с глиомами головного мозга. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2011; 75 (4): 17–24.
14. Марченко С.В. Комплексное лечение злокачественных глиом полушарий большого мозга. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1997.
15. Низковолос В.Б. Роль стереотаксических методик с применением МРТ и ПЭТ при лечении глиальных опухолей мозга. В кн. Мат. Всерос. научн.-практ. конф. «Поленовские чтения» 22–24 апреля 2009 г. СПб.; 2009: 280.
16. Олюшин А.Ю. Современный классификационный подход к опухолям центральной нервной системы. Вopr. нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. 2008; 4: 45–7.
17. Олюшин В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных. Нейрохирургия. 2005; 4: 41–7.
18. Писарев В.Б. Распространенность различных гистологических вариантов опухолей головного мозга в Волгоградской области по данным операционных биопсий за период 2001–2006 гг. Архив патологии. 2008; 4: 17–20.
19. Розуменко В.Д. Лучевая терапия супратенториальных глиом головного мозга. Украинский нейрохирургический журнал. 2003; 1: 3–8.
20. Скворцова Т.Ю. ПЭТ диагностика астроцитарных опухолей головного мозга. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 2004.
21. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтшангоф А.З., Лазаренко И.Б., Маджидов С.А., Ахмедов М.А. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 4: 30–3.
22. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 1: 148–53.
23. Улитин А.Ю. Эпидемиология первичных опухолей в Санкт-Петербурге. Вopr. нейрохир. 2005; 1: 6–12.

24. Улитин А.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга среди населения крупного города и пути совершенствования организации медицинской помощи больным с данной патологией (на модели Санкт-Петербурга). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1997.
25. Холявин А.И. Предоперационное планирование стереотаксической криодеструкции опухолей мозга. Нейрохирургия. 2009; 1: 49–54.
26. Холявин А.И. Принципы расчетной предоперационной подготовки многоцелевого стереотаксического наведения у пациентов с глиомами головного мозга. Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб.; 2012.
27. Шашкин Ч.С. Стереотаксическая биопсия опухолей головного мозга. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2013; 33 (4): 23–5.
28. Bernstein M., Berger M.S. Neurooncology. The Essentials. N Y; 2000.
29. Bondy M.L. et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer. 2008; 113 (7): 1953–68.
30. Boyle P. et al. Is the increased incidence of primary malignant brain tumors in the elderly real? Journal of National Cancer Institute. 1990; 82: 252–9.
31. Davis F.G. Current epidemiological trends and surveillance issues in brain tumors. Expert Rev. of Anticancer Therapy. 2001; 1 (3): 395–401.
32. Davis F.G. et al. Primary brain tumor incidens rates in four United States regions, 1985–1989: a pilot study. Neuroepidemiology. 1996; 15: 103–12.
33. Del Maestro R.A. History of Neuro-Oncology. Monreal: DW Medical Consulting Inc.; 2006.
34. Enam S.A. et al. Malignant glioma. Neurooncology. 2000; 31: 309–18.
35. Harsh G.K. et al. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Neurosurgery. 1987; 21: 615–21.
36. Gammeltoft S. Insulin-like growth factors in the nervous system: evolution, fetal development, maintenance and tumor formation In: The insulin-like growth factors and their regulatory proteins. LeRoith D. ed. N Y: Elsevier Science; 1994: 295–305.
37. Ohgaki H. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2005; 64: 479–89.
38. Stupp R. et al. Concomitant and adjuvant temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 987–96.
39. Tonn J.C. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. Clin. Neurosurg. 2008; 55: 20–6.
40. Vigneron D.V. et al. Magnetic resonance spectroscopy. Neurooncology. 2000; 9: 99–113.
41. Vuorinen V. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study. Acta Neurochir (Wien). 2003; 145 (1): 5–10.
42. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (2007) Eds. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wistler, W. Cavenee. Geneva: WHO Press; 2007.

## REFERENCES

1. Bel'skiy K.K. Zabolevaemost' zlokachestvennymi gliomami golovnogogo mozga v Volgogradskoy oblasti [Malignant cerebral gliomas morbidity in Volgograd province]. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. 2010; 4: 39–42. (in Russian).
2. Vasil'ev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musaev S.A. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiazia [Transcutaneous nephrolitotripsy in treatment of corral-like nephrolitiasis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2009; 4: 183–6. (in Russian).
3. Volov M.B. Primenenie kriokhirurgicheskogo metoda pri otkrytykh operativnykh vmeshatel'stvakh u bol'nykh opukholyami golovnogogo mozga [The use of cryosurgical method in case of open surgery in patients with brain tumors]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.; 2007. (in Russian).
4. Gaydaenko K.P. Vybór optimal'noy taktiki khimioterapii bol'nykh zlokachestvennymi gliomami polushariy bol'shogo mozga [Selecting optimal chemical therapy tactics in patients with malignant brain hemispheres gliomas]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.; 2011. (in Russian).
5. Gaytan A.S. Rezektsiya glioblastom s primeneniem kombinirovannoy fluorestsentnoy navigatsii [Resection of glioblastomas using combined fluorescent navigation]. Avtoref. dis... kand. med. nauk M.; 2013. (in Russian).
6. Goryaynov S.A. Intraoperatsionnaya fluorestsentnaya diagnostika i lazernaya spektroskopiya v khirurgii gliom golovnogogo mozga [Intraoperation fluorescent diagnostics and spectroscopy in brain gliomas surgery]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. M.; 2013. (in Russian).
7. Zhukov V. Yu. Planirovanie khirurgicheskogo dostupa pri udalenii vnutrimozgovykh opukholey bol'shikh polushariy s ispol'zovaniem funktsional'noy MRT, neyronavigatsionnykh sistem i elektrofiziologicheskogo monitoringa [Planning surgical access while resecting intracerebral large brain hemispheres tumors using functional MRI, neuronavigational systems and electrophysiological monitoring]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. M.; 2010. (in Russian).
8. Zozulya Yu.A. Epidemiologicheskie issledovaniya v neyroonkologii: sovremenoe sostoyanie v Ukraine i za rubezhom [Epidemiologic studies in neurooncology: contemporary state in the Ukraine and abroad]. Voprosy neyrokhirurgii. 1998; 2: 50–4. (in Russian).

9. Kandel' E.I. Funktsional'naya i stereotaksicheskaya neyrokhirurgiya [Functional and stereotactic neurosurgery]. M.: Meditsina; 1981. (in Russian).
10. Kolotov K.A. Immunogistokhimicheskie osobennosti glial'nykh opukholey golovnogogo mozga [Immunohistochemical features of cerebral glial tumors]. Meditsinskiy al'manakh. 2012; 23 (4): 66–9. (in Russian).
11. Likhterman B.L. Rozhdenie neyrokhirurgicheskoy kliniki (20-e–30-e gody XX veka) [Birth of neurosurgical clinic (20th–30th of the XX century)]. V kn. Mat. III s'ezd neyrokhirurgov Rossii. M.; 2002: 704–5. (in Russian).
12. Loshakov V.A. Khirurgicheskoe lechenie metastazov zlokachestvennykh opukholey golovnogogo mozga [Surgical treatment of metastases of malignant brain tumors]. V kn. Mat. III S'ezda onkologov i radiologov SNG (Minsk, 25–28 maya 2004 g.). Minsk: 2002; 260. (in Russian).
13. Martynov B.V. Metod stereotaksicheskoy kriodestruksii v lechenii bol'nykh s gliomami golovnogogo mozga [Stereotactic cryodestruction method in treatment of patients with cerebral gliomas]. Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko. 2011; 75 (4): 17–24. (in Russian).
14. Marchenko S.V. Kompleksnoe lechenie zlokachestvennykh gliom polushariy bol'shogo mozga [Complex treatment of large brain hemispheres malignant gliomas]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.; 1997. (in Russian).
15. Nizkovoilos V.B. Rol' stereotaksicheskikh metodik s primeneniem MRT i PET pri lechenii glial'nykh opukholey mozga [The role of stereotaxic methods using MRI and PET in the treatment of cerebral glial tumors]. V kn. Mat. Vseros. nauchn.-prakt. konf. «Polenovskie chteniya» 22–24 aprelya 2009 g. SPb.; 2009: 280. (in Russian).
16. Olyushin A.Yu. Sovremennyy klassifikatsionnyy podkhod k opukholyam tsentral'noy nervnoy sistemy [Contemporary classification-wise approach towards the tumors of the central nervous system]. Vopr. neyrokhirurgii im. akad. N.N. Burdenko. 2008; 4: 45–7. (in Russian).
17. Olyushin V.E. Glial'nye opukholi golovnogogo mozga: kratkiy obzor literatury i protokol lecheniya bol'nykh [Glial cerebral tumors: a brief survey and protocol of treatment]. Neyrokhirurgiya. 2005; 4: 41–7. (in Russian).
18. Pisarev V.B. Rasprostranennost' razlichnykh gistologicheskikh variantov opukholey golovnogogo mozga v Volgogradskoy oblasti po dannym operatsionnykh biopsiy za period 2001–2006 g.g. [Prevalence of various brain tumors histologic variants in Volgograd province according to results of intrasurgery biopsies during 2001–06]. Arkhiv patologii. 2008; 4: 17–20. (in Russian).
19. Rozumenko V.D. Luchevaya terapiya supratentorial'nykh gliom golovnogogo mozga [Radiotherapy of supratentorial cerebral gliomas]. Ukrainskiy neyrokhirurgicheskii zhurnal. 2003; 1: 3–8. (in Russian).
20. Skvortsova T.Yu. PET diagnostika astrotsitarnykh opukholey golovnogogo mozga [PET diagnostics of astrocytal brain tumors]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.; 2004. (in Russian).
21. Tagirov N.S., Nazarov T.Kh., Vasil'ev A.G., Likhtshangof A.Z., Lazarenko I.B., Madzhidov S.A., Akhmedov M.A. Opyt primeneniya chreskozhoyn nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni [Using transcuteaneous nephrolitotripsy and contact uretherolitotripsy in complex treatment of nephrolitiasis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2012; 4: 30–3. (in Russian).
22. Trashkov A.P., Vasil'ev A.G., Dement'eva E.A. i dr. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krysa pri razvitiy eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa [Comparative description of hemostasis plasma component in rats developing various histologic type experimental tumors]. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2011; 1: 148–153. (in Russian).
23. Ulitin A.Yu. Epidemiologiya pervichnykh opukholey v Sankt-Peterburge [Epidemiology of primary tumors in St. Petersburg]. Vopr. neyrokhir. 2005; 1: 6–12. (in Russian).
24. Ulitin A.Yu. Epidemiologiya pervichnykh opukholey golovnogogo mozga sredi naseleniya krupnogo goroda i puti sovershenstvovaniya organizatsii meditsinskoy pomoshchi bol'nym s dannoy patologiei (na modeli Sankt-Peterburga) [Epidemiology of primary tumors among the population of a large city and methods for improvement of organization of medical aid organization for patients with this pathology]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.; 1997. (in Russian).
25. Kholyavin A.I. Predoperatsionnoe planirovanie stereotaksicheskoy kriodestruksii opukholey mozga [Preoperation planning of brain tumors' stereotaxic cryodestruction]. Neyrokhirurgiya. 2009; 1: 49–54. (in Russian).
26. Kholyavin A.I. Printsipy raschetnoy predoperatsionnoy podgotovki mnogotselovogo stereotaksicheskogo navedeniya u patsientov s gliomami golovnogogo mozga [Calculated preoperationpreparation principles for multipurpose stereotaxic placing in patients with cerebral gliomas]. Avtoref. dis... d-ra med. nauk. SPb.; 2012. (in Russian).
27. Shashkin Ch.S. Stereotaksicheskaya biopsiya opukholey golovnogogo mozga [Stereotaxic biopsy of brain tumors]. Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana. 2013; 33 (4): 23–5. (in Russian).
28. Bernstein M., Berger M.S. Neurooncology. The Essentials. N Y; 2000.
29. Bondy M.L. et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer. 2008; 113 (7): 1953–68.

30. Boyle P. et al. Is the increased incidence of primary malignant brain tumors in the elderly real? Journal of National Cancer Institute. 1990; 82: 252–9.
31. Davis F.G. Current epidemiological trends and surveillance issues in brain tumors. Expert Rev. of Anti-cancer Therapy. 2001; 1 (3): 395–401.
32. Davis, F.G. et al. Primary brain tumor incidens rates in four United States regions, 1985–1989: a pilot study. Neuroepidemiology. 1996; 15: 103–12.
33. Del Maestro R.A. History of Neuro-Oncology. Monreal: DW Medical Consulting Inc.; 2006.
34. Enam S.A. et al. Malignant glioma. Neurooncology. 2000; 31: 309–18.
35. Harsh G.K. et al. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Neurosurgery. 1987; 21: 615–21.
36. Gammeltoft S. Insulin-like growth factors in the nervous system: evolution, fetal development, maintenance and tumor formation In: The insulin-like growth factors and their regulatory proteins. LeRoith D. ed. N Y: Elsevier Science; 1994: 295–305.
37. Ohgaki H. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2005; 64: 479–89.
38. Stupp R. et al. Concomitant and adjuvant temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 987–96.
39. Tonn J.C. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. Clin. Neurosurg. 2008; 55: 20–6.
40. Vigneron D.V. et al. Magnetic resonance spectroscopy. Neurooncology. 2000; 9: 99–113.
41. Vuorinen V. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study. Acta Neurochir (Wien). 2003; 145 (1): 5–10.
42. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (2007) Eds. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wistler, W. Cavenee. Geneva: WHO Press; 2007.

#### ◆ Информация об авторах

*Трашков Александр Петрович* — канд. мед. наук, доцент. Кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

*Спирин Андрей Леонтьевич* — соискатель. Кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: anry-s@yandex.ru.

*Цыган Николай Васильевич* — д-р мед. наук, доцент. Кафедра нервных болезней. ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: 77th77@gmail.com.

*Артеменко Маргарита Радиевна* — студентка 6 курса. Кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: shadow\_ii@list.ru.

*Печатникова Валерия Антоновна* — студентка 6 курса. Кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: floluttrell@gmail.com.

*Верлов Николай Александрович* — канд. биол. наук, доцент. Кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: virlov@gmail.com.

*Trashkov Alexander Petrovich* — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathologic physiology course immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

*Spirin Andrei Leont'evich* — Postgraduate Student, Department of Pathologic physiology course immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: anry-s@yandex.ru.

*Tsygan Nikolai Vasilievich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor. Department Neurology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: 77th77@gmail.com.

*Artyomenko Margarita Radievna* — 6th year graduate Student, Department of Pathologic physiology course immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: shadow\_ii@list.ru.

*Pechatnikova Vareriya Antonovna* — 6th year graduate Student, Department of Pathologic physiology course immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: floluttrell@gmail.com.

*Verlov Nikolai Alexandrovich* — PhD, Associate Professor, Department of Pathologic physiology course immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: virlov@gmail.com.



## ИСКАЖЕННЫЙ ДИЗОНТОГЕНЕЗ: РАЗВИТИЕ ИДЕЙ В. В. ЛЕБЕДИНСКОГО

© М. К. Бардышевская

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

**Резюме.** В статье обсуждаются перспективные направления исследований закономерностей и механизмов искаженного развития у детей. Статья построена на основе обобщения результатов лонгитюдных наблюдений за психическим развитием 170 детей с расстройствами аутистического спектра (РАС), неоднократно госпитализировавшихся в детскую психиатрическую больницу № 6 г. Москвы в 1997–2015 годах, и за 36 детьми с аутистическими симптомами и выраженной неравномерностью психического развития, достаточно хорошо адаптировавшихся в массовых детских садах и школах в 2010–2015 годах. В наших исследованиях некоторые идеи В. В. Лебединского, касающиеся искаженного дизонтогенеза, развиваются следующим образом: 1) неравномерность развития психических функций исследуется на модели развития разных видов символической активности, а не только речи; 2) исследуются различные типы нарушенных связей (не только изоляция, но и спутанность, «залипание», фиксация, «звездные» связи) не только между психическими функциями, но и внутри ранних аффективно-поведенческих комплексов, которые часто фиксируются у детей с РАС, и между этими комплексами; 3) исследуются факторы, определяющие вариативность, изменчивость аутистического развития, в частности, роль восстановления поведения привязанности в компенсации явлений искажения в развитии ребенка с РАС, роль личности ребенка в искаженном развитии (его компенсации или, напротив, в отказах от развития в ключевых областях); 4) разрабатывается методика терапевтического наблюдения за детьми с РАС, которая основывается на выявлении и стимулировании естественных механизмов компенсации искаженного развития, а также на знании адаптивных форм искаженного развития, стремительно распространяющихся в современной детской популяции.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра; искаженное развитие; аффективно-поведенческий комплекс; привязанность; символическая активность; терапевтическое наблюдение.

## DISTORTED DEVELOPMENT: THE ELABORATION OF VICTOR LEBEDINSKY'S IDEAS

© М. К. Bardyshevskaya

Lomonosov Moscow State University, Russia

**Abstract.** This paper provides promising areas of the research of laws and mechanisms of distorted children's development. The paper is based on the results of the analysis and compilation of empirical data of the author's longitudinal study of mental development of 170 children with autistic spectrum disorders who were hospitalized in the children's psychiatric hospital N6 in Moscow in 1997–2015 years more than once, and 36 children with certain autistic features who were adapted well enough to mass kindergartens and schools in 2010–2015 years. In our research we try to develop several key ideas of V.V. Lebedinsky on the distorted development in the following ways: 1) the study of an uneven development of physical functions by using not only the model of speech development, but the model of development of different kinds of symbolic activity as well; 2) the different types of abnormal links (isolation, confusion, adhesiveness, fixation, star-type links) in regard to the different types of behavior, symbolic activity, emotional states and types of the child's contact with other people are explored; 3) the different factors, including the restored attachment with close people and the role of child's personal activity in choosing productive development or refusal from the development in key fields, which determine a high variability of distorted development, are studied; 4) the method of therapeutic observation is being worked out which is based on the identification and support of the natural mechanisms of compensation of distorted development and on the thorough knowledge of adaptive forms of distorted development which are spreading fast in the modern population.

**Key words:** autistic spectrum disorders; distorted development; affective-behavioural complex; attachment; symbolic activity; therapeutic observation.

В школе Виктора Васильевича Лебединского, к которой принадлежит автор настоящей статьи, искаженный тип аномального психического развития в 70-е–90-е годы XX века исследовался на модели развития детей с синдромом раннего детского аутизма (РДА). В настоящее время вместо синдрома РДА принято говорить о расстройствах аутистического спектра (РАС), т.е. использовать более широкое понятие, включающее множество вариантов аутистического развития различного происхождения у людей разного возраста. Мы используем термины «аутистическое развитие» (развитие ребенка, находящегося в социальной изоляции) и «искаженное развитие» (развитие психических функций с явлениями изоляции) как синонимы.

Отклонения в психическом развитии детей с РАС возникают рано, отличаются большим своеобразием, затрагивают ключевые области развития: поведение, эмоциональные состояния, отношения привязанности и социальную коммуникацию, психические функции, личность ребенка. Темпы распространения РАС заставляют специалистов выдвигать новые гипотезы аутизма (зеркальных нейронов, theory of mind, сенсорной дезинтеграции и пр.) и разрабатывать соответствующие методики диагностики, коррекции, воспитания и обучения детей с РАС. Однако на сегодня ни одна модель не может объяснить весь спектр феноменов аутистического развития. Поэтому общепринятым является представление о необходимости длительной комплексной коррекционной работы с ребенком разных специалистов, начиная с самого раннего возраста. Роль педиатра в первичной диагностике проявлений искажения и информировании родителей об этих проявлениях с целью дальнейшей коррекции является ключевой.

Искаженное развитие представляет собой наиболее сложный вариант дизонтогенеза [3]. По Г.Е. Сухаревой [4], искаженное развитие является промежуточным по тяжести между задержанным и поврежденным типами аномального развития. При искаженном развитии неравномерность психического развития, включая регрессы, неустойчивость, фиксации, скачки в развитии, не совпадающие по времени с традиционными возрастными кризисами, выражена более значительно, чем при задержке. Однако диспропорции в развитии различных психических функций в большинстве случаев не являются критическими, т.е. поломок не происходит, за исключением редких злокачественных форм, заканчивающихся деменцией.

Следует отметить, что у каждого вида аутистического расстройства существует множество ликов, что затрудняет создание универсальных методик диагностики и коррекции.

Виктор Васильевич Лебединский одним из первых в нашей стране сформулировал закономерности искаженного развития, сделав попытку синтеза клинико-психиатрического, экспериментально-патопсихологического, нейропсихологического и этологического подходов.

В настоящее время при диагностике и разработке программ коррекции искаженного развития детей с РАС мы придерживаемся принципов целостного анализа развития, с учетом иерархического строения, высокой вариативности и изменчивости не только психических функций, но и поведения, эмоциональных состояний, символической активности, типов контакта таких детей с другими людьми.

Данная статья посвящена развитию некоторых идей В.В. Лебединского, касающихся закономерностей и механизмов искаженного развития. Она построена на основе обобщения эмпирического опыта лонгитюдных наблюдений автора за развитием 170 детей в возрасте от 3 до 8 лет с расстройствами аутистического спектра, госпитализированных в детскую психиатрическую больницу № 6 г. Москвы в 1997–2015 годах, и за 36 детьми в возрасте от 2 до 14 лет с отдельными аутистическими симптомами и выраженной неравномерностью психического развития, не нуждающимися в стационарном лечении и достаточно хорошо адаптированными в массовых детских садах и школах. Наблюдение проводилось с использованием методики уровневой диагностики нарушений эмоционального развития [2].

В своих исследованиях мы пытаемся разрабатывать следующие идеи В.В. Лебединского, касающиеся наиболее проблемных зон искаженного развития.

### **1. ПРОБЛЕМА: РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТОНУСА И БАЗАЛЬНОГО АФФЕКТА В ВОЗНИКНОВЕНИИ АУТИСТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

В.В. Лебединский последовательно отстаивал точку зрения о первичности ранних аффективных нарушений в возникновении аутизма у детей. Эти первичные нарушения включают в себя слабость и колебания витального тонуса (в том числе расстройства тонической организации движений), нарушения аффективного тона ощущений (пропатической чувствительности) и фиксацию глубинных страхов, связанных с особенностями восприятия окружающих явлений и внутренних ощущений как угрожающих.

*Развитие идеи.* В настоящее время мы видим у детей с искаженными чертами эту закономерность в более общем виде. Наши лонгитюдные наблюдения показывают, что у этих детей в зависимости от ведущего

эмоционального состояния полностью меняются репертуар поведения, невербальной коммуникации, характер символической активности (включая игровой образ, в который перевоплощается, вживается ребенок) и тип эмоционального контакта, который выстраивает ребенок с окружающими людьми. Причем страх далеко не всегда является ведущим эмоциональным состоянием ребенка с РАС. Такой ребенок, действительно, избегает близкого контакта, если у него актуализирована задача выживания. Однако активность ребенка с РАС, как и любого другого ребенка, может определяться и другими задачами, в том числе и более «социальными» и продуктивными. В безопасных терапевтических условиях ребенок достаточно быстро осваивает разные виды близкого контакта, включая контакт «лицом к лицу» и тактильный.

В зависимости от ведущего эмоционального состояния мы выделяем следующие аффективно-поведенческие комплексы (АПК): 1) при доминировании страха гибели, уничтожения — АПК психофизиологического выживания; 2) при страхе разлуки с матерью, потери привычных условий жизни — симбиотический АПК; 3) при удовольствии от собственной активности, самоутверждения, включая проявления агрессии, конфликтного поведения, — экспансивный АПК; 4) при удовольствии от непосредственного контакта — игровой-диалогический АПК; 5) при вживании в эмоциональное состояние, соответствующее определенной роли, — образно-игровой АПК [1]. Следует подчеркнуть, что в ходе серии терапевтических наблюдений ведущее эмоциональное состояние ребенка с РДА достаточно быстро меняется с негативного на положительное, радостное.

Для целенаправленного развития произвольной регуляции эмоциональных состояний ребенка с РАС перспективными являются исследования естественного развития промежуточных видов поведения (игровых, шуточных форм агрессии и пр.) и «переходных» эмоциональных состояний у хорошо адаптированных в социуме детей с отдельными чертами искажения и нормальных детей. В норме способность ребенка плавно регулировать эмоциональные состояния и переходить от одного вида поведения к другому возникает постепенно, в процессе развития поведения привязанности ребенка и игрового, диалогического взаимодействия ребенка с взрослым, сопровождающегося чувством радости.

## 2. ПРОБЛЕМА: ПРИРОДА ИЗОЛЯЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ АУТИСТИЧЕСКОМ РАЗВИТИИ

В.В. Лебединский считал изоляцию (на примере развития речи) специфическим нарушением связей между психическими функциями при искаженном

развитии. Механизм «забегания вперед», изоляции в развитии отдельной психической функции, ее развития на узкой собственной основе, описанный В.В. Лебединским, требует разъяснения. Большую часть случаев РДА В.В. Лебединский рассматривал как «схизис» развития, отсутствие сдерживания развития речи со стороны других психических функций. Преждевременное развитие «псевдоабстрактного» мышления у детей с шизофренией, которое возникает без развернутого этапа совместной деятельности с взрослым, также нуждается в объяснении. В.В. Лебединский признавал у детей с аутизмом наличие символической игры, хотя и своеобразной («все может быть всем»).

*Развитие идеи.* Факт наличия символической игры, достаточно развитого воображения у детей с РАС на сегодня нуждается в защите, т.к. массово распространены диагностические и коррекционные методики, в которых за аксиому принимается положение о дефиците воображения, неспособности к играм «в понарошку» и гиперреализме детей с РАС.

Мы пытаемся строить исследования символической активности ребенка с РАС таким образом, чтобы создать возможности для безопасного развития его воображения, а не фиксировать ограничения и искажения его символической активности. Во-первых, развитие речи должно изучаться в комплексе с другими видами символической активности (невербальной драматизацией, игрой, рисунком). У детей с РАС связи между разными видами символической активности часто нарушены: например, ребенок играет в одну и ту же игру, но ему трудно передать данный сюжет в серийном рисовании или представить в виде рассказа. Между тем, такой перевод является одной из важных задач работы с ребенком с РАС, направленной на развитие произвольной регуляции эмоциональных состояний. Во-вторых, динамику речевых проявлений следует изучать, варьируя аффективные нагрузки (по уровням эмоциональной регуляции). Помимо чисто психофизического тонизирования (игр с неоформленными материалами: водой, песком и пр.), эффективными являются и более сложные нагрузки: комментарии специалиста, касающиеся смысла игры ребенка, развитие определенной роли, образа в совместной игре ребенка с взрослым и пр. В-третьих, полезным является изучение разнообразных вариантов развития речи в более широкой детской популяции, исследование детей с преждевременным или, напротив, неравномерно задержанным развитием речи, которые не являются аутистами.

Так, по нашим данным (лонгитюдное исследование в яслях и детских садах Москвы 2010–2015 годов), феномен ускоренного развития речи в мла-

денчестве (начиная с 7 месяцев) и раннем детстве (сложные фразы на втором году жизни) отмечается у 10 процентов детей. Этот феномен не сочетается с клиническими проявлениями дефицита в других областях развития. Феномены, сходные с аутистической речью, не появляются даже факультативно. Напротив, у этих детей отмечается раннее правильное использование личных местоимений, самостоятельное построение фразы в сочетании с артистическими способностями и пр. В речи много аффективно насыщенных и образных выражений, которые ребенок свободно генерирует и не застревает на их использовании. Словотворчество не носит вычурного или выхолощенного характера. Общая напряженность развития проявляется в повышенной чувствительности к отдельным аффективным нагрузкам более низких уровней (сенсбилизация пищевого поведения, сна и пр.), в относительно легких, поддающихся контролю со стороны близкого взрослого стереотипных движениях, возникающих в состоянии эмоционального напряжения, ожидания, в эпизодах импульсивной агрессии, в торможении некоторых форм эмоциональной экспрессии. Таким образом, сам механизм опережающего развития речи не является уникальным для аутизма, так что требуется анализ развития всей символической активности ребенка. Дальнейшие лонгитюдные исследования призваны показать, в каких случаях такое преждевременное развитие речи приводит к преждевременному изнашиванию функции (А. Гезелл, А. Валлон), а в каких — это эволюционно приемлемый вариант развития.

Другой вид асинхронии — задержка развития речи — является универсальным и широко распространенным признаком аномального развития в дошкольном возрасте, однако при аутизме есть своя специфика. У детей с РАС отмечаются как самые разнообразные феномены нарушения развития речи (изменения интонационной и слоговой структуры, ритма речи, фиксация автономной и аутистической речи, эхолалии, отсроченные ответы), так и случаи спонтанного и сверхбыстрого восстановления речи. Структура и динамика нарушений развития речи уникальна для каждого ребенка с РАС. В последнее время в нашей терапевтической практике отмечается все больше таких случаев восстановления речи у детей с РАС, когда первыми восстанавливаются именно те формы, которые традиционно считались первично нарушенными (личные местоимения, обращения).

### **3. УРОВНЕВЫЙ (СТУПЕНЧАТЫЙ) ПОДХОД К ЭМОЦИОНАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ, ПРЕДЛОЖЕННЫЙ В. В. ЛЕБЕДИНСКИМ**

Данный подход позволяет преодолеть нарушения взаимодействия между биологической и культур-

ной линиями психического развития у детей с РАС. В. В. Лебединский считал изоляцией специфичным нарушением связей между психическими функциями у детей с аутизмом. На современном этапе исследований очевидно, что спектр нарушений связей между функциями у детей с аутизмом более разнообразен и включает «спутанность» (между своими психическими функциями и психическими функциями матери при симбиотической привязанности); «залипание» (полное вживание в сверхценный образ), фиксации (стереотипное воспроизведение поведения при определенных пусковых стимулах по типу импринтинга), «звездные» связи (когда при одновременной актуализации нескольких видов поведения, всегда запускается какое-то одно, например, какой-то элемент из поведения привязанности или агрессии). Мы считаем, что первичными являются нарушения связей между различными каналами эмоционального контакта ребенка с РАС с другими людьми, а нарушения связей между разными видами поведения, формами символической активности и психическими функциями в определенной степени «дублируют», повторяют эти нарушенные связи. Изоляция является результатом преждевременного разрушения (расщепления) ранних аффективно-поведенческих комплексов, которые в норме складываются в рамках его близкого общения с матерью.

### **4. ВЫСОКАЯ ВАРИАТИВНОСТЬ ФОРМ АУТИСТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ**

В. В. Лебединский подчеркивал, что при оценке психического развития ребенка с РАС нельзя ограничиваться отнесением ребенка к одной из нескольких диагностических групп, что существует спектр нарушений. Из всех факторов, важных для прогноза развития ребенка с аутизмом, В. В. Лебединский на первое место ставил психическую активность самого ребенка, поэтому очень важным является длительное наблюдение за развитием ребенка.

*Развитие идеи.* Активность ребенка меняется с возрастом в зависимости от многих факторов, требующих дальнейшего изучения: от особенностей эмоциональных связей ребенка с близкими, раннего опыта, пола ребенка, а также от специфики тех коррекционных программ, которые используются при работе с ребенком. В настоящее время распространены коррекционные программы, построенные по методу дрессуры, в которых проявления собственной физической и символической активности ребенка считаются или помехами, или деструктивным фактором, который может усилить аутизацию ребенка за счет фиксации на своих сверхценных фантазиях и стереотипах. Чтобы избежать проявлений собственной активности ребенка, его фикси-

руют и пр. Мы считаем, что спонтанная активность ребенка с РАС может регулироваться специалистом и продуктивно использоваться для выстраивания диалога с ним, для развития эмоционального контакта и привязанности, что, в свою очередь, стимулирует развитие ряда психических функций (восприятия, моторики, речи, мышления), и, главное, позволяет преодолеть негативизм и отказы от развития. Мы привлекаем мать ребенка к участию в занятиях. Поведение привязанности между матерью и ребенком в результате таких совместных занятий значительно развивается, особенно в те моменты, когда мать видит позитивные возможности развития ребенка, и у нее возникает его новый образ.

Таким образом, исследование естественных механизмов компенсации аутистического развития путем лонгитюдного терапевтического наблюдения за детьми с РАС в условиях варьирования типов контакта с ребенком является необходимым этапом для разработки такой программы коррекции искажения развития, которая поддерживала бы его эволюционную ценность, а не редуцировала бы его до недоразвития.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бардышевская М.К. Терапевтическая роль наблюдения за детьми с аффективно-поведенческими комплексами. Вопросы психологии. 2014; 3: 118–30.
  2. Бардышевская М.К., Лебединский В.В. Диагностика эмоциональных нарушений у детей. М.: УМК «Психология»; 2003.
  3. Лебединский В.В. Нарушения психического развития в детском возрасте. М.: Академия; 2003.
  4. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. М.: Медгиз; 1959.
- #### REFERENCES
1. Bardyshevskaya M.K. Terapevticheskaya rol' nabljudeniya za det'mi s affektivno-povedencheskimi kompleksami [The therapeutic role of observation of children with affective-behavioral complexes]. Voprosi Psihologii. 2014; 3: 118–30. (in Russian).
  2. Bardyshevskaya M.K., Lebedinsky V.V. Diagnostika emocional'nih narusheniy u detey [The diagnostics of children's emotional disorders]. M: UMK "Psihologiya"; 2003. (in Russian).
  3. Lebedinsky V.V. Narusheniya psicheskogo razvitiya v detskom vozraste [The disorders of the psychological development in childhood ages]. M: Akademia; 2003. (in Russian).
  4. Suhareva G.E. Klinicheskie lektsii po psihiatrii detsko-go vozrasta [The clinical lectures in psychiatry of childhood ages]. M: Medgiz, 1959. (in Russian).

#### ◆ Информация об авторе

Бардышевская Марина Константиновна — канд. психол. наук, доцент. Кафедра нейро- и патопсихологии. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». 125009, Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 9.  
E-mail: marinabard@yandex.ru.

Bardyshevskaya Marina Konstantinovna — PhD, Associate Professor, Department of Neuro- and Pathopsychology. Lomonosov Moscow State University. 11, building 9, Mokhovaya St., Moscow, 125009, Russia.  
E-mail: marinabard@yandex.ru.

## ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ РИСКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

© Т.Г. Горячева<sup>1</sup>, М.С. Мисоченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО города Москвы «Московский городской психолого-педагогический университет»

**Резюме.** В данной статье изложена краткая характеристика нормативного психического развития детей старшего дошкольного возраста: особенности межполушарного взаимодействия, динамического, двигательного и пространственного праксиса, памяти, зрительно-предметного, зрительно-пространственного и акустико-речевого гнозиса, а также своеобразие речи, мышления и внимания. Кроме того, в настоящей работе освещен анализ промежуточных данных, полученных в ходе нейропсихологического исследования мозговой организации психических функций детей старшего дошкольного возраста, матери которых имеют в анамнезе различные факторы риска перинатальной патологии плода. В процессе анализа полученных данных было установлено, что наиболее часто представители выборки сталкивались со сложностями при выполнении проб на зрительный гнозис, слухоречевую память, динамический и пространственный праксис. Затруднения также возникали при составлении рассказов по сюжетной картине и серии картин. Кроме того, у большинства детей была зарегистрирована неустойчивость внимания и высокая истощаемость. Таким образом, промежуточные данные, полученные нами на данном этапе исследования, говорят о наличии тенденции к нарушению формирования высших психических функций детей, имеющих в анамнезе различные риски развития перинатальной патологии. Однако по причине недостаточности экспериментальных сведений пока еще сложно говорить о конкретных последствиях того или иного перинатального риска для мозговой организации психической деятельности ребенка.

**Ключевые слова:** старший дошкольный возраст; риски развития перинатальной патологии; нейропсихологическая диагностика; мозговая организация психических функций; нейроонтогенез.

## INTERIM RESULTS OF NEUROPSYCHOLOGICAL ANALYSIS OF THE DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH PERINATAL RISKS

© T.G. Goryacheva<sup>1</sup>, M.S. Misochenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University;

<sup>2</sup>Moscow State University of Psychology & Education

**Abstract.** This article presents a brief description of the normative mental development of the elder preschool children: features hemispheric interaction between the cerebral hemispheres, dynamic, spatial and motor praxis, memory, visual-objective, visual-spatial and acoustic-verbal gnosia and originality of speech, thought and attention. Besides, this article illuminates analysis of the interim data obtained in the course of neuropsychological investigation of cerebral organization of mental functions among preschoolers whose mothers have an anamnesis of various risk factors of perinatal pathology of the fetus. The analysis of the data illustrates that very often agenda had difficulties in carrying out tests for visual gnosia, audio-verbal memory, dynamic and spatial praxis. Also it was hard for children to compile stories for narrative paintings and series of narrative pictures. Besides, it was recorded that the majority of children have shown attention fatigue and instability of attention and the high level of exhaustion. So the interim results received on this level of experimental research illustrate the existence of tendency of defection in the process of formation of high psychic functions among children with different risk of development of perinatal pathology in their anamnesis. But in the cause of the insufficiency of experimental data it is too early to make strict conclusions concerning the concrete consequences of the different perinatal risks for brain organization of child's psychic activity.

**Key words:** preschool age; the risks of perinatal pathology; neuropsychological diagnostics; cerebral organization of mental functions; neuroontogenesis.

## ВВЕДЕНИЕ

В связи с развитием медицинского и нейропсихологического инструментария на ру-

беже XX–XXI веков стало возможно изучение непосредственных и отдаленных последствий для развития высших психических функций ре-

бенка различных сбоев в протекании естественного процесса беременности и родов (угроза выкидыша, токсикоз, гипоксия плода, инфекционные заболевания во время беременности, эпидуральная анестезия, наложение щипцов, стимуляция родовой деятельности и др.). На данный момент существуют исследования, доказывающие, что преждевременные или затяжные роды зачастую указывают на проблемы развития мозга плода в матке, вызванные кислородной недостаточностью, инфекциями, воздействием лекарств или наркотических средств [10]. Установлены фрагментарные связи между химическими веществами, которые попали в организм беременной женщины (алкоголь, лекарственные препараты, наркотические вещества, составляющие табачных изделий, тяжелые металлы) и такими нарушениями развития ребенка, как умственная отсталость, задержка психического и физического развития, синдром дефицита внимания и гиперактивность, расстройства сна, эндокринные заболевания [10, 13–19]. Кроме того, существует ряд исследований, показывающих, что подобные последствия перинатальных рисков могут усугубляться негативной социальной ситуацией, в которой проживает беременная женщина, а после родов и новорожденный ребенок [12, 16, 17].

Т. С. Кривоногова, Е. В. Михалева, Д. А. Бабинова, Н. А. Рижаква исследовали особенности памяти у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы [6]. Согласно собранным данным, все дети имели факторы риска перинатального периода: угроза прерывания беременности, токсикоз, гестоз и, как следствие, гипоксическое поражение нервной системы. Кроме нарушений мнестической деятельности у обследованных детей была диагностирована задержка эмоционального развития, дефицитарность внимания и двигательная расторможенность. Также у четверти детей было обнаружено общее недоразвитие речи I, II, III степеней.

Исследование Н. П. Карпунина также показывает, что возможной детерминантой возникновения синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей выступает отягощенный акушерский анамнез матери, психологическая травма или хронические заболевания с обострением во время беременности [3].

Результаты исследования А. С. Султановой показали, что в большинстве случаев (97% выборки) у матерей, чьи дети имели нарушения психического развития, отклонения в поведении, трудности в усвоении школьной программы, отмечались осложнения гестационного периода и родов (ток-

сикоз, угроза выкидыша, стимуляция родовой деятельности, вакуумная экстракция, наложение щипцов и др.) [1].

Несмотря на активное изучение, проблема отклонений в мозговой организации психических функций детей с отягощенным анамнезом перинатального периода остается актуальной, так как имеющиеся по этой теме сведения не могут предоставить полноценную информацию о конкретных особенностях высших психических функций детей данной категории.

Наше исследование также является поисковым. Его основная цель — изучение особенностей мозговой организации психических функций детей, имеющих в анамнезе различные риски возникновения перинатальной патологии.

Гипотеза: различные отклонения в протекании беременности и родов оказывают отдаленное влияние на мозговую организацию психических функций детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в течение 2014–2015 гг. На данном этапе было обследовано 20 детей в возрасте 6 лет (9 мальчиков, 11 девочек). У матерей всех испытуемых были зарегистрированы отдельные или сочетанные отклонения в протекании беременности и родов: обострение хронических заболеваний, гипоксия плода, токсикоз, гестоз, угроза прерывания беременности, ангина, преждевременные роды, экстренное или плановое кесарево сечение, поздняя беременность, многоплодная беременность (экстракорпоральное оплодотворение).

Нейропсихологическая диагностика проводилась по схеме, адаптированной А. В. Семенович [10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анамнезе всех представителей выборки присутствовало внутриутробное гипоксическое поражение ЦНС. У 12 детей гипоксия сочеталась с другими факторами риска перинатальной патологии: инфекционное заболевание матери во время беременности (6 детей), поздняя беременность (1 ребенок), экстренное кесарево сечение (2 ребенка), преждевременные роды (1 ребенок), угроза прерывания беременности на разных сроках (4 ребенка), многоплодная беременность (1 ребенок), стимуляция родовой деятельности (2 ребенка). Матери четырех детей имели в анамнезе выкидыши. Кроме того, у большинства женщин отмечались такие отклонения в протекании беременности как токсикоз и гестоз.

Нейропсихологическая диагностика, проведенная в рамках нашего исследования, показала, что у всех представителей выборки имеется фактор лев-

шества, проявляющийся в пробах на определение профиля латеральной организации мозга.

Наибольшие трудности у всех испытуемых вызывали задания на исследование двигательных функций.

Пробу «Кулак–ребро–ладонь» 17 человек (85%) выполняли с замедлением темпа, с единичными ошибками по типу персевераций или стереотипий на этапе усвоения программы действий или при ее переносе на другую руку. 10 человек (50%) стремились к упрощению (КРКР) программы без дальнейшей самокоррекции. Также у 15 детей (75%) отмечались множественные сбои по ходу выполнения задания и пространственно-кинестетические ошибки (вертикальный кулак).

Графическая проба в 85% случаев выполнялась с дисметриями, постоянным отрывом карандаша и с компенсаторным изменением программы по типу «расподобления» ее элементов (разная величина элементов) или уподобления (замена вертикальных линий наклонными), но с сохранением их последовательности. Встречались персеверации элементов и их соединение через горизонтальную линию с последующей самокоррекцией, что свидетельствует о трудности переключения с одного элемента программы на другой.

В пробах на праксис поз по зрительному и тактильному образцу у 90% дошкольников была отмечена зеркальность, 11 человек (55%) выполняли задание с развернутым поиском поз в большинстве проб, синкинезиями и пространственно-кинестетическими ошибками.

С пробой на реципрокную координацию все дети справились самостоятельно, хотя не полностью сжимали и распрямляли ладони, а у 13 дошкольников (65%) был зарегистрирован гипертонус. В пробах Хеда, направленных на изучение пространственного праксиса, у всех детей была зарегистрирована зеркальность. У 55% встречались единичные ошибки в расположении рук (рука сагиттально к лицу, руки перпендикулярно друг другу, ладонь к подбородку).

У 14 человек (70%) испытуемых было обнаружено игнорирование левой стороны перцептивного поля в тесте на копирование и воспроизведение геометрических фигур. 18 из 20 детей (90%) использовали разные стратегии работы с разрезными картинками и досками форм Сегена. У всех дошкольников возникали сложности в работе с серийными сюжетными картинками и фигурами предметного гнозиса, которые выражались в восприятии перцептивного поля хаотично или справа налево.

У 9 детей (45%) зарегистрированы предметные парагнозии в заданиях на зрительный гнозис, чаще всего возникавшие при назывании реальных и хи-

мерных изображений, а также фигур Поппелрейтера. Ошибки при выполнении методики «Бутылочки» встречались у 17 детей (85%), 3 испытуемых (15%) при копировании разворачивали геометрические фигуры на 90 градусов, а макро- и микрографий присутствовали у 17 дошкольников (85%). Для 50% испытуемых были типичными ошибки в выполнении заданий на исследование тактильного восприятия (локализация прикосновений, проба Тойбера).

В ходе наблюдения у половины испытуемых были зарегистрированы признаки быстрой истощаемости, неустойчивости внимания.

Однако увеличение темпа обследования и привлечение внешнего контроля со стороны экспериментатора способствовало некоторой коррекции их поведения. В «Корректирующей пробе» у 13 дошкольников (65%) встречались импульсивные ошибки, но только 10% самостоятельно корректировали их.

У всех детей обнаружен недостаточный объем слухоречевой памяти (на 1–2 элемента), неудержание последовательности элементов. У 19 человек (95%) встречаются конфабуляции, звуковые или семантические замены, персеверации стимулов. Недостаточный объем запоминания зрительных стимулов обнаружен у 12 детей (60%). Кроме того, у 4 дошкольников (20%) наибольшую трудность в данной пробе вызывало удержание последовательности зрительных стимулов. И слухоречевая, и зрительная память обследованных дошкольников подвержена гетерогенной и гомогенной интерференции. Но если при исследовании слухоречевой памяти подобный признак встречался в 85% случаев, то при исследовании зрительной памяти в 35% случаев (17 и 7 человек соответственно).

При выполнении пробы на называние изображений предметов все дети испытывали сложности в номинации низкочастотных слов (тематическая замена эталонного слова), допускали ошибки при повторении одной или нескольких пар слов (проба на фонематический слух). В пробе на акустический гнозис у 19 дошкольников (95%) отмечались привнесения и неспособность удержать ритм.

На данном этапе результаты исследования не подвергались статистической обработке ввиду недостаточного объема выборки и отсутствия контрольной группы.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Далее будут сопоставлены данные нашего исследования и результаты анализа научной литературы по вопросам закономерностей нормального нейроонтогенеза и особенностей выполнения нейропсихологических проб детьми старшего дошкольного возраста.

Как пишет А.В. Семенович, в дошкольном возрасте совершенствуются межполушарные асимметрии операционального уровня (2-й блок мозга), усложняется система межполушарных связей, устанавливается доминантное полушарие по руке и речи, фиксируется право- и левополушарный локус контроля за реализацией конкретных психических функций и межфакторных взаимодействий [10].

Так как у всех обследованных детей наблюдался фактор левшества, то можно предположить, что их психическое развитие склоняется в сторону атипичной траектории, что выражается в непоследовательности системо- и функциогенеза, в более позднем становлении межполушарных взаимодействий, пространственных представлений, моторных компонентов таких функций, как праксис и речь [9].

По данным исследования С. Н. Котягиной, кинетическая основа движений формируется только к 6–7 годам [5]. Это свидетельствует о зрелости вторичных отделов кожно-кинестетического анализатора верхней теменной области мозга. Кроме того, данные С. Н. Котягиной показывают, что большинство старших дошкольников выполняют пробу на динамический праксис со снижением темпа и сталкиваются с трудностями при перенесении программы действий на другую руку или имеют сложности в ее усвоении [5]. Графическая проба на динамический праксис выполняется большинством детей шести лет с минимальным количеством персевераций.

Результаты, полученные Н.Г. Манелис также позволяют говорить о несформированности кинетической, пространственной и произвольной организации движений у детей старшего дошкольного возраста [7]. Подобные утверждения находят свое подтверждение и в нашем исследовании. Поэтому результаты, полученные нами в процессе диагностики динамического и пространственного праксиса, могут быть рассмотрены как нормативные. Кинестетическая основа движений, согласно нормативам, формируется к 5 годам. Тем не менее в пробах на праксис поз по зрительному и тактильному образцу все наши испытуемые столкнулись с теми или иными сложностями, что может свидетельствовать о недостаточной зрелости подкорковых структур, вторичных отделов кожно-кинестетического анализатора, находящихся в верхней теменной области мозга.

Пространственное восприятие к 6 годам достигает достаточного уровня развития, что можно увидеть в пробе «Копирование геометрических фигур»: линии приобретают четкость, фигуры становятся ровными и полностью завершенными, соблюдают пропорции и размер. Однако, как было описано

выше, и здесь наши испытуемые допускали ошибки, встречающиеся при дефицитности подкорково-стволовых структур.

Исследования акустического гнозиса показывают, что дети данной возрастной категории правильно оценивают простые ритмические структуры, предъявляемые даже в быстром темпе, и могут заметить и самостоятельно исправить ошибки. Таким образом, ошибки, допущенные нашими испытуемыми в этой пробе, могут быть следствием недостаточного участия правого полушария в мозговой организации психических функций.

По результатам Н.Г. Манелис, к 5 годам предметное восприятие достигает достаточного уровня развития, но тенденция описывать сюжетные картинки справа налево может сохраняться до 6 лет [8]. В пробах на зрительно-пространственные функции у 6-летних детей практически не встречаются топологические ошибки (оторванность элементов друг от друга, вынесение их за пределы всей фигуры), ретардация; отсутствует хаотическая стратегия. На данном этапе развития в основном сформированы представления о целостности объекта, а также представления «внутри-снаружи».

Возраст 6–7 лет рассматривается как «сенситивный период в становлении системной организации зрительного восприятия и опознания целостного образа» [4]. В этом возрасте происходит специализация затылочных отделов коры, что расширяет воспринимающие возможности зрительной системы. Между 6 и 7 годами возрастает скорость опознания сложных ранее неизвестных изображений.

Второй особенностью зрительного гнозиса детей 6–7 лет является то, что механизмы идентификации зрительных изображений в левом полушарии функционируют по правополушарному типу, как и у детей младшего возраста. Это означает, что еще не произошла свойственная взрослым функциональная специализация полушарий, которая выражается в различных механизмах идентификации зрительных стимулов в правом и левом полушарии [11].

Таким образом, затруднения, с которыми столкнулись наши испытуемые в пробах на зрительное восприятие, являются признаками функциональной несформированности структур правого полушария, а также указывают на функциональную дефицитность стволовых образований мозга.

К 7 годам происходит скачок в созревании лобных областей, что способствует активации произвольного внимания, хотя реализация возможностей произвольного регулирования собственной деятельности на данном этапе развития требует участия взрослого, направляющего и организующего внимание ребенка [11]. Но и при условии внешнего

контроля произвольное внимание легко вытесняется стимулами, непосредственно привлекающими ребенка.

Степень зрелости лобных отделов мозга к 6 годам становится достаточной и для включения механизмов произвольного запоминания. К концу дошкольного возраста происходит переключение системы памяти от непосредственного запоминания к запоминанию, опосредованному конкретными смысловыми задачами.

Объем запоминания к 6 годам увеличивается до 6–7 вербальных и зрительных элементов, но воспроизведение усвоенных следов после интерференции и удержание последовательности зрительных стимулов могут быть затруднены. Исследование мнестической деятельности старших дошкольников позволяет сделать вывод о том, что даже в 6–7 лет слухоречевая память еще недостаточно сформирована, что влечет за собой такие ошибки как побочные привнесения, повторы стимулов, контаминации [5]. В связи с этим признаком нарушения мнестической деятельности у обследованных нами детей можно считать сужение объема слухоречевой и зрительной памяти.

В пробах на фонематический слух у старших дошкольников еще могут встречаться ошибки. По данным А. С. Семенович, данная функция формируется не раньше 7 лет, поэтому результаты, полученные нами в процессе исследования данной сферы у детей, имеющих в анамнезе перинатальные риски, также находятся в рамках нормативов.

По данным Ж. М. Глозман и А. Ю. Потаниной [2], детям старшего дошкольного возраста уже доступен пересказ небольшого текста с опорой на вопросы и составление рассказов по сюжетной картинке и серии картинок. Они правильно формулируют смысл картинки и адекватно понимают содержание рассказа, а также выполняют пробы на обобщение и исключение понятий и выделения аналогий, то есть к 6 годам формируется способность к установлению причинно-следственных связей.

Те сложности, с которыми столкнулись наши испытуемые при выполнении методики «Четвертый лишний» и анализе смысла сюжетной картинки, могут быть связаны не только с функциональной недостаточностью 3-го блока мозга, но и с функциональной недостаточностью 1-го и 2-го блоков мозга.

## ВЫВОДЫ

К 6 годам в процессе созревания находятся структурные звенья таких высших психических функций, как динамическая, пространственная и произвольная организация движений, слухорече-

вая память и в некоторой степени вербально-логическое мышление. Следовательно, наиболее часто несформированность высших психических функций будет обнаруживаться в пробах на серийную организацию движений и действий (динамический праксис, графическая проба, реципрокная координация), на пространственный праксис (проба Хеда), на слухо-речевую память, на произвольную организацию, программирование и контроль деятельности.

Обобщая промежуточные данные нашего исследования, можно заключить, что у 100% обследованных дошкольников присутствуют признаки несформированности межполушарных взаимодействий, что считается нормативной характеристикой развития детей старшего дошкольного возраста. При этом данные признаки сочетаются с симптомами дефицитности подкорково-стволовых структур и несформированности префронтальных отделов у 20% дошкольников, а у 30% встречаются признаки подкорково-лобного синдрома. В 45% случаев были обнаружены симптомы недостаточного участия правого полушария в организации психических функций и функциональной дефицитности стволовых образований.

Таким образом, по причине недостаточности экспериментальных сведений пока еще сложно говорить о конкретных последствиях того или иного перинатального риска для мозговой организации психической деятельности. Но имеющиеся диагностические данные, полученные на промежуточном этапе нашего исследования, говорят о наличии тенденции к нарушению формирования высших психических функций детей, имеющих в анамнезе различные риски развития перинатальной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васина А. Н. ред. Хрестоматия по перинатальной психологии: Психология беременности, родов и послеродового периода. М.: Издательство УРАО; 2005.
2. Глозман Ж. М., Потанина А. Ю., Соболева А. Е. Нейропсихологическая диагностика в дошкольном возрасте. СПб.: Питер; 2006.
3. Карпунина Н. П. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей (распространенность, факторы риска, некоторые клиничко-патогенетические особенности): Автореф. дис... канд. мед. наук. — Тверь; 2008.
4. Корсакова Н. К., Микадзе Ю. В., Балашова Е. Ю. Неудачные дети: нейропсихологическая диагностика трудностей в обучении младших школьников. М.: Педагогическое объединение России; 2002.

5. Котягина С.Н. Нейропсихологический анализ сформированности психической сферы у детей, поступающих в общеобразовательную школу. В кн.: Актуальные проблемы нейропсихологии детского возраста. Ред. Л.С. Цветкова. М.: Издательство Московского психолого-социального института; Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК»; 2006: 152–92.
6. Кривоногова Т.С., Михалёв Е.В., Бабилова Ю.А., Рыжакова Н.А. Особенности памяти у детей дошкольного возраста с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы. Гуманитарные проблемы биологии и медицины. 2014; 13(1): 161–65.
7. Манелис Н.Г. Нейропсихологические закономерности нормального развития. Школа здоровья. 1999; 6 (1): 8–24.
8. Манелис Н.Г. Развитие оптико-пространственных функций в онтогенезе. Школа здоровья, 1997; 4 (3): 25–37.
9. Свааб Д. Мы — это наш мозг: От Матки до Альцгеймера. Пер с нидерл. Д.В. Сильвестрова. СПб.: Изд-во Ивана Лимбаха; 2014.
10. Семенович А.В. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте. М.: Издательский центр «Академия»; 2002.
11. Фарбер Д.А., Безруких М.М. ред. Развитие мозга и формирование познавательной деятельности. М: МПСИ; 2009.
12. Beijers R., Buitelaar J. K. Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 943–56.
13. Calvigioni D., Hurd Y. L. Neuronal substrates and functional consequences of prenatal cannabis exposure. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 931–41.
14. Dörrie N., Föcker M. Fetal alcohol spectrum disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 863–75.
15. Esper L. H., Furtado E. F. Identifying maternal risk factors associated with Fetal Alcohol Spectrum Disorders: a systematic review & *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 877–89.
16. Hebebrand J., Verhulst F. Prenatal risk factors and postnatal central nervous system function. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 857–61.
17. Marroun H. E., White T. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 973–92.
18. Sayal K., Heron J. Prenatal exposure to binge pattern of alcohol consumption: mental health and learning outcomes at age 11 & *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 891–99.
19. Tiesler C. M. T., Heinrich J. Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 913–29.

## REFERENCES

1. Vasina A.N. ed. Hrestomatiya po perinatal'noy psihologii: Psihologiya beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda [Reader on perinatal psychology: Psychology of pregnancy, childbirth and post-partum period]. M.: Izdatel'stvo URAO; 2005. (in Russian).
2. Glozman Zh.M., Potanina A. Ju., Soboleva A.E. Nejropsihologicheskaya diagnostika v doshkol'nom vozraste [Neuropsychological diagnostics at preschool age]. SPb.: Piter; 2006. (in Russian).
3. Karpunina N.P. Каплунина Н.П. Sindrom deficita vnimaniya s giperaktivnost'ju u detey (rasprostranennost', faktory riska, nekotorye kliniko-patogeneticheskie osobennosti) [Attention deficit hyperactivity disorder in childhood (widespread, factors of risk, some clinical-pathogenetic particularities)]. PhD thesis. Tver': 2008. (in Russian).
4. Korsakova N.K., Mikadze Ju.V., Balashova E. Ju. Neuspёvajushchie deti: nejropsihologicheskaya diagnostika trudnostey v obuchenii mladshih shkol'nikov [Backward children: neuropsychological diagnostic of difficulties in learning of junior schoolchildren]. M.: Pedagogicheskoe ob'edinenie Rossii; 2002. (in Russian).
5. Kotyagina S.N. Nejropsihologicheskij analiz sformirovannosti psihicheskoy sfery u detey, postupajushih v obsheobrazovatel'nuju shkolu [Neuropsychological analyses of maturity of psychic sphere of children entering common school]. In: Aktual'nie problem nejropsihologii detskogo vozrasta. Ed. L.S. Cvetkova.M.: Izdatel'stvo Moskovskogo instituta; Voronezh: Izdatel'stvo NPO "MODEK"; 2006: 152–192. (in Russian)
6. Krivonogova T.S., Mahalyov E.V., Babikova Ju.A., Ryzhakova N.A. Osobennosti pamyati u detey doshkol'nogo vozrasta s posledstviyami perinatal'nyh porazheniy central'noy nervnoy sistemy [The memory particularities of children with consequences of perinatal damages of the central nervous system]. Gumanitarnie problemi biologii i mediciny. 2014; 13(1): 161–65. (in Russian).
7. Manelis N.G. Nejropsihologicheskie zakonomernosti normal'nogo razvitiya [Neuropsychological patterns of normal development]. Shkola zdorovja. 1999; 6 (1): 8–24. (in Russian).
8. Manelis N.G. Razvitie optiko-prostranstvennyh funkciy v ontogeneze [The development of optical spatial functions in ontogenesis]. Shkola zdorovja. 1997; 4 (3): 25–37. (in Russian).

9. Swaab D. My — eto nash mozg. Ot Matki do Alzheimer [We are our Brains: From the Womb to Alzheimer's]. SPb.: Izd-vo Ivana Limbakha; 2014. (in Russian).
10. Semenov A.V. Nejropsihologicheskaya diagnostika i korrekciya v detskom vozraste [Neuropsychological diagnostic and correction in childhood age]. M.: Izdatel'skiy centr; 2002. (in Russian).
11. Farber D.A., Bezrukih M.M. ed. Razvitie mozga i formirovanie poznavatel'noy deyatel'nosti [The development of brain and formation of cognitive activity]. M.: MPSI; 2009. (in Russian).
12. Beijers R., Buitelaar J. K. Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 943–56.
13. Calvignoni D., Hurd Y. L. Neuronal substrates and functional consequences of prenatal cannabis exposure. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 931–41.
14. Dörrie N., Föcker M. Fetal alcohol spectrum disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 863–75.
15. Esper L. H., Furtado E. F. Identifying maternal risk factors associated with Fetal Alcohol Spectrum Disorders: a systematic review & *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 877–89.
16. Hebebrand J., Verhulst F. Prenatal risk factors and postnatal central nervous system function. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 857–61.
17. Marroun H. E., White T. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 973–92.
18. Sayal K., Heron J. Prenatal exposure to binge pattern of alcohol consumption: mental health and learning outcomes at age 11 & *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 891–99.
19. Tiesler C. M. T., Heinrich J. Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2014; 23: 913–29.

#### ◆ Информация об авторах

*Горячева Татьяна Германовна* — канд. психол. наук, доцент. Кафедра клинической психологии. ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: goriatcheva\_tg@mail.ru.

*Мисоченко Мария Сергеевна* — интерн. Кафедра нейро- и патопсихологии развития. ГБОУ ВПО города Москвы «Московский городской психолого-педагогический университет». 127051, Москва, ул. Сретенка, д. 29. E-mail: marie.mes@ya.ru.

*Goryacheva Tatiana Germanovna* — PhD, Associate Professor, Department of Clinical Psychology. Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: goriatcheva\_tg@mail.ru.

*Misochenko Mariya Sergeyevna* — Intern. Department of Neuro- and Pathopsychology. Moscow State University of Psychology & Education. 29, Sretenka St., Moscow, 127051, Russia. E-mail: marie.mes@ya.ru.

**ОТНОШЕНИЕ ЖЕНЩИН В СИТУАЦИИ ЭКО К БЕРЕМЕННОСТИ, РЕБЕНКУ, МАТЕРИНСТВУ**

© А. Ю. Маленова, И. Г. Кытькова

ФГБОУ ВПО «Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского»

**Резюме.** Цель исследования – изучение особенностей отношения женщин в ситуации ЭКО к беременности, ребенку, материнству. Выборка: 100 замужних беременных женщин в возрасте от 28 до 42 лет (первая беременность первого триместра, осложнений в анамнезе нет), представляющих две группы по 50 человек: 1) после искусственного оплодотворения (эмпирическая группа); 2) в ситуации естественной беременности (контрольная группа). С помощью тестирования определены ведущие мотивы беременности, типы отношения к себе, к беременности, к ребенку, к окружающим, преобладающие установки в сфере семейных отношений, особенности представления будущих матерей о себе и «идеальном родителе». Обнаружены различия по всем параметрам с женщинами из контрольной группы. Установлено, что в ситуации искусственного оплодотворения наблюдается высокий уровень готовности к материнству по оценке ее потребностно-мотивационных характеристик. Выявлено преобладание конструктивных мотивов беременности на фоне озабоченности своим здоровьем и стремления соответствовать социальным ожиданиям. Ведущими типами гестационной доминанты являются оптимальный и эйфорический, наблюдается гипертрофированный положительный эмоциональный фон беременности. В будущем велика вероятность созависимых отношений с ребенком, предпочтение опекающего или авторитарного стиля семейного воспитания. Наблюдается переоценка собственных родительских качеств при сравнении с образом идеальной матери. Результаты позволяют относить женщин к группе риска, требующей психологического сопровождения до и после родов.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение; готовность к материнству; психологические риски.

**THE RELATION TO PREGNANCY, THE CHILD, MOTHERHOOD OF WOMEN IN IVF SITUATION**

© A. Yu. Malenova, I. G. Kytкова

Dostoevskiy Omsk State University, Russia

**Abstract.** Research objective – studying of features of the relation to pregnancy, the child, motherhood of women in IVF situation. Selection: 100 married pregnant women aged from 28 till 42 years (the first pregnancy of the first trimester, complications in the anamnesis isn't present) representing two groups on 50 people: 1) after artificial insemination (empirical group); 2) in a situation natural pregnancy (control group). The leading motives of pregnancy, types of the attitude towards themselves, pregnancies, to the child, people around, the prevailing installations in the sphere of the family relations, features of representation of future mothers about themselves and "the ideal parent" are defined by testing. Distinctions in all respects with women from control group are found. It is established that *in vitro* fertilisation the high level of readiness for motherhood according to its motivational characteristics is observed. Prevalence of constructive motives of pregnancy against concern in the health and aspirations to meet social expectations is revealed. The leading types of a gestational dominant are optimum and euphoric, the hypertrophied positive emotional background of pregnancy is observed. In the future of a bike probability the dependent relations with the child, preference of the sponsoring or authoritative style of family education. Revaluation of own parental qualities when comparing with image of ideal mother is observed. Results allow to carry women to the group of risk demanding psychological maintenance before and after the childbirth.

**Key words:** *in vitro* fertilisation; readiness for motherhood; psychological risks.

**ВВЕДЕНИЕ**

Рождение ребенка является важным, «поворотным» событием для женщины, определяющим особенности ее развития как на следующем, родительском, этапе семейных отношений, так и в контексте жизненного пути в целом. Несмотря на то, что современные женщины преимущественно ориентированы на карьеру, предпочитая посвящать

«репродуктивные» годы жизни профессиональному саморазвитию, материнство, по-прежнему, является положительным смыслом, попадая в число приоритетных задач и ценностей. При этом значимость этой роли особенно усиливается при угрозе ее потерять или не актуализировать вовсе, в частности, из-за невозможности достичь беременности естественным путем. В этом случае современная

медицина предоставляет несколько вариантов вспомогательных репродуктивных технологий, одним из которых является метод экстракорпорального оплодотворения или ЭКО, имеющий как свои преимущества, так и ограничения [4].

В свою очередь, использование этого способа, помимо стремления достичь заветной цели, вскрывает дополнительные зоны риска в разных сферах жизни семьи — экономической, эмоциональной, этической, физического здоровья супругов и будущего ребенка. Вопросов в этой области на данный момент больше, чем ответов. В рамках данной работы мы бы хотели остановиться на следующем из них: будет ли отличаться отношение женщины к беременности, родительству, ребенку в зависимости от способа его зачатия? Нет ли психологических опасностей в этой ситуации, и каковы ее ресурсы для семьи и общества?

С точки зрения феноменологии, мы скорее будем обращаться к проблеме психологической готовности к материнству, установок женщин в этой сфере, которые, однако, уже могут выступать основанием для прогноза их поведения в ближайшем будущем. Во всяком случае, по мнению С.Ю. Мещеряковой, такая субъект-объектная ориентация в отношении к еще не родившемуся ребенку, сформированная под влиянием биологических, социальных и личностных факторов, способна не только проецироваться после его рождения в реальное материнское поведение, но и определять его эффективность [7]. Мы, в свою очередь, также осознаем, что феномен психологической готовности к материнству значительно шире и глубже изучаемых нами характеристик, например, мы не будем «погружаться» в «коммуникативный опыт женщины в ее раннем детстве», особенности ее общения с матерью, сиблингами, сверстниками, не станем обсуждать и реальные семейные отношения с супругом и родственниками, а также изучать ее личностные особенности. В рамках данного исследования мы ограничимся анализом лишь некоторых компонентов этого сложного и многогранного феномена, попадающих согласно многим авторитетным авторам в число «показателей» готовности к материнству. К таковым относятся переживание женщиной отношения к еще не родившемуся ребенку на этапе беременности, а также ее эмоциональные и воспитательные установки на их совместное будущее [7], наличие «внутренней материнской позиции», как системы потребностей, создающей мотивационную направленность на выполнение соответствующих функций [1], собственно мотивы и ценность беременности [9], а также образ идеальной матери и оценку себя в качестве таковой [3]. Таким образом, мы из трех блоков готовности, выде-

ляемых Е.В. Матвеевой — социально-личностный, когнитивно-операциональный и потребностно-мотивационный [6], остановимся на последнем, включающем, в свою очередь, потребностно-эмоциональный и ценностно-смысловой компоненты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе центра репродукции и планирования семьи «Генезис» в г. Санкт-Петербурге. Выборку составили 100 замужних беременных женщин в возрасте от 28 до 42 лет (первая беременность первого триместра, осложненный в анамнезе нет), представляющих две группы по 50 человек: 1) после искусственного оплодотворения (эмпирическая группа); 2) в ситуации естественной беременности (контрольная группа).

Главная цель исследования — изучение особенностей отношения к беременности, ребенку, материнству женщин в ситуации ЭКО, достигалась решением следующих задач: 1) определение ведущих мотивов беременности женщин; 2) изучение типов отношения к себе, беременности, ребенку, окружающим; 3) выявление преобладающих установок беременных в сфере семейных отношений; 4) изучение особенностей представления будущих матерей о себе и «идеальном родителе». Подобранный методический инструментарий в полной мере позволил обеспечить необходимое психодиагностическое обследование: «Тест отношений беременной» — ТОБ (Э.Г. Эйдемиллер, И.В. Добряков, И.М. Никольская) [10], «Методика исследования мотивов сохранения беременности» — МИМСБ (Л.Н. Рабовалюк) [8], «Измерение родительских установок и реакций — PARI (Е.С. Шефер, Р.К. Белл в адаптации Т.В. Архиреевой) [2], «Представления об идеальном родителе» (Р.Г. Овчарова) [5]. Поскольку исследование носило сравнительный характер, статистическая обработка данных осуществлялась с помощью критериев Манна–Уитни (U) и Фишера (φ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, было установлено, что у женщин, как с естественной беременностью, так и в ситуации ЭКО, преобладают конструктивные мотивы ее сохранения: истинное стремление быть матерью, психофизиологическая готовность к этому, наполнение жизни новым смыслом, реализация планов. Женщины в обеих группах имеют высокий уровень готовности к материнству, планируют много времени уделять своей семье и ребенку, полагая при этом, что он будет способствовать их самореализации. Средние показатели относятся к группе социальных мотивов, отражающих стремление со-



Рис. 1. Мотивы сохранения беременности женщин в ситуациях естественного и экстракорпорального оплодотворения (ср. показатели, %)

ответствовать ожиданиям социума и близкого окружения. О субъективном благополучии также свидетельствуют низкие баллы по шкалам пессимизма по поводу будущего материнства и материальных затруднений, связанных с появлением в семье ребенка, субъективного ощущения ограничения свободы, негативно-обвиняющего стиля переживания беременности, стремления манипулировать ребен-

ком ради сохранения семьи и улучшения отношений с супругом (рис. 1).

Несмотря на достаточно благоприятную мотивационную картину, все же следует отметить две важные тенденции: у женщин в ситуации ЭКО более высокая степень озабоченности своим здоровьем ( $U=698$  при  $p \leq 0,05$ ) и стремления соответствовать социальным ожиданиям ( $U=674$  при  $p \leq 0,05$ ), в отличие от женщин с естественной беременностью. Данные мотивационные линии нельзя назвать в полной мере деструктивными, тем более учитывая отсутствие в обоих случаях высоких показателей. Вместе с тем эти тенденции достаточно явно характеризуют ситуацию экстракорпорального оплодотворения, сопровождающуюся высокой нагрузкой на организм женщины, закономерно обостряющей опасения за собственное здоровье и самочувствие ребенка, отчасти являющейся следствием преодоления социального давления и собственной потенциальной материнской несостоятельности. Обнаруженные закономерности, безусловно, следует учитывать при работе с этой группой беременных, поскольку их потенциальный рост явно способствует отнесению женщин к группе риска. Наши опасения также усиливают результаты изучения особенностей переживания беременности у будущих матерей путем определения типа гестационной доминанты в период вынашивания ребенка.

Независимо от способа зачатия у женщин преобладает оптимальный тип отношения к беременности, а такие типы, как гипогестогнозический, тревожный и депрессивный скорее являются исключением (рис. 2).

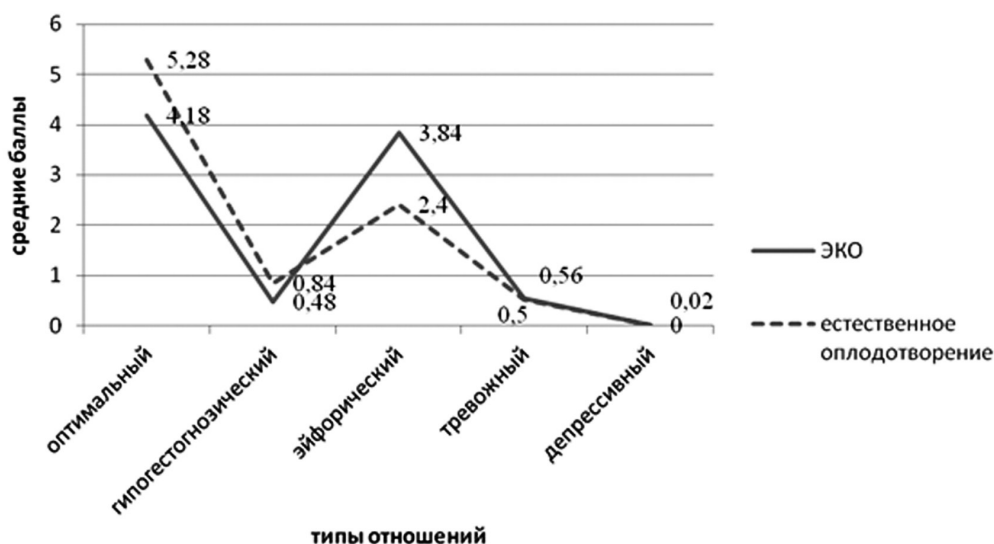


Рис. 2. Типы отношения к беременности женщин в ситуациях естественного и экстракорпорального оплодотворения (средние показатели, баллы)

Таблица 1

Количество женщин с разными типами психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) в ситуациях экстракорпорального (ЭКО) и естественного (ЕО) оплодотворения (частотный анализ, %)

| Блок отношений       | «Объекты» отношений   | Тип ПКГД |    |     |    |     |    |     |    |     |    |
|----------------------|-----------------------|----------|----|-----|----|-----|----|-----|----|-----|----|
|                      |                       | О        |    | Г   |    | Э   |    | Т   |    | Д   |    |
|                      |                       | ЭКО      | ЕО | ЭКО | ЕО | ЭКО | ЕО | ЭКО | ЕО | ЭКО | ЕО |
| Беременность         | Беременность          | 42       | 68 | 7   | 8  | 51  | 23 | 0,2 | 0  | 0   | 0  |
|                      | Образ жизни           | 59       | 70 | 11  | 5  | 30  | 25 | 0   | 0  | 0   | 0  |
|                      | Роды                  | 42       | 81 | 3   | 5  | 54  | 14 | 1   | 0  | 0,3 | 0  |
| Система мать–дитя    | Материнство           | 55       | 60 | 0   | 7  | 45  | 33 | 0   | 0  | 0   | 0  |
|                      | Ребенок               | 36       | 51 | 2   | 8  | 65  | 40 | 7   | 1  | 0   | 0  |
|                      | Грудное вскармливание | 43       | 69 | 0   | 5  | 57  | 26 | 0   | 0  | 0   | 0  |
| Отношение окружающих | Супруг                | 40       | 57 | 0   | 4  | 55  | 39 | 5   | 0  | 0   | 0  |
|                      | Близкие               | 91       | 88 | 1   | 12 | 8   | 0  | 0   | 0  | 0   | 0  |
|                      | Посторонние           | 22       | 48 | 0   | 4  | 78  | 48 | 0   | 0  | 0   | 0  |

Типы ПКГД: О — оптимальный; Г — гипогестогнозический; Э — эйфорический; Т — тревожный; Д — депрессивный

Оптимальный тип косвенно свидетельствует о желательности беременности, ответственном отношении к ней, ее медицинскому и психологическому сопровождению, гармоничности супружеских взаимоотношений [10]. Однако, несмотря на его доминирование на выборке в целом, он все же более характерен в ситуации естественного оплодотворения ( $U=865$  при  $p \leq 0,05$ ), тогда как число женщин, склонных к эйфорическому типу переживаний, напротив, преобладает среди будущих матерей, оплодотворенных искусственно ( $U=531$  при  $p \leq 0,05$ ). Более того, у последних эти типы явно конкурируют между собой, с разной силой проявляясь в зависимости от «объекта» отношений (табл. 1).

Таким образом, оптимальный тип ПКГД у женщин в ситуации ЭКО доминирует над эйфорическим при оценке близких ( $\phi$  эм. = 9,79 при  $p \leq 0,00$ ) и образа жизни в данный момент ( $\phi$  эм. = 2,96 при  $p \leq 0,00$ ). Данная группа женщин осознает, что в связи с беременностью их жизнь изменилась, однако не кардинально, скорее появились некоторые ограничения, которые, однако, легко контролировать на фоне поддержки близких людей и их доброжелательного отношения к долгожданной ситуации.

Мнения же по поводу самой беременности и отношения к ней супруга, предстоящих родов и будущего материнства, а также грудного вскармливания, в группе женщин, ожидающих ребенка благодаря ЭКО, разделились примерно поровну. Одна половина считает, что их состояние весьма приятно, в том числе благодаря супругу, который стал более внимателен и заботлив, они не испытывают страха перед предстоящими родами и полагают, что вполне способны стать хорошими матерями, ориентируясь на естественное удовлетворение всех потребностей ребенка. При этом у другой половины этой группы

женщин, осознание того, что заветная мечта наконец осуществилась, и на свет в скором времени появится их долгожданный малыш, приводит к внутреннему (и внешнему) ликованию, радости, эйфории. Эти чувства проецируются и на саму ситуацию беременности, и на роды, как некий праздник, они не сомневаются в том, что станут прекрасными матерями, с восторгом кормящими своих детей, и вызывающими восхищение со стороны супруга. И уж абсолютно точно, большинство женщин в ситуации ЭКО не просто с удовольствием, а с высшей степенью наслаждения вынашивают ребенка, восхищаясь им ( $\phi$  эм. = 2,94 при  $p \leq 0,00$ ), не стесняясь своего «положения», даже, напротив, с большой, нескрываемой радостью демонстрируя его окружающим ( $\phi$  эм. = 5,94 при  $p \leq 0,00$ ).

Такое значительное усиление положительного эмоционального фона беременности весьма прогнозируемо в ситуации искусственного оплодотворения. И, безусловно, присутствие эйфорического типа ПКГД предпочтительнее тревожного, депрессивного или гипогестогнозического. Вместе с тем доминирование эйфорических переживаний, по мнению Э.Г. Эйдемиллера, И.В. Добрякова, И.М. Никольской, свидетельствует о реальной вероятности развития нервно-психических нарушений, соматических заболеваний, обострения хронических расстройств, позволяя таким женщинам относить к «группе риска», требующей не только определенной стратегии и тактики дородовой подготовки, но и обязательного психологического сопровождения [10].

Подобные прогнозы, конечно, настораживают, одновременно привлекая внимание к возможному неблагоприятному исходу в тех случаях, когда можно не заметить или «пропустить» невротическую

симптоматику из-за доминирования у человека позитивных переживаний, «усыпляющих» бдительность как окружающих, так и специалистов. Более того, их высокая доля вероятности была нами обнаружена и при оценке преобладающих установок беременных женщин в сфере семейных отношений.

В целом роль матери для женщин с экстракорпоральным оплодотворением имеет особую ценность ( $U=900$  при  $p \leq 0,01$ ) вплоть до ощущения самопожертвования ( $U=767$  при  $p \leq 0,01$ ). Возможно, именно такая центрация способна приводить к недооценке «вклада» супруга в семейные отношения ( $U=868$  при  $p \leq 0,01$ ), провоцируя конфликты ( $U=909$  при  $p \leq 0,01$ ). Доминирование женщины, ее позиции, проявляется и в детско-родительских отношениях: можно предположить, что в будущем такие матери проявляют чрезмерную заботу ( $U=815$  при  $p \leq 0,01$ ) и вмешательство в «мир» ребенка ( $U=907$  при  $p \leq 0,01$ ), контролируют и даже исключают внесемейные влияния ( $U=826$  при  $p \leq 0,01$ ), в меньшей степени готовы к партнерским отношениям с ребенком ( $U=927$  при  $p \leq 0,05$ ), не поощряя при этом его активность ( $U=848$  при  $p \leq 0,01$ ), напротив, подавляя его волю ( $U=872$  при  $p \leq 0,05$ ) и агрессивность ( $U=914$  при  $p \leq 0,05$ ). Интересно, что стремясь к симбиотическим отношениям с ребенком, сами матери, ви-

димо предчувствуя их зависимый характер, чаще проявляют раздражительность, думая о том, что теперь вся их жизнь будет посвящена этой роли ( $U=831$  при  $p \leq 0,01$ ).

Согласно исследованиям Т.В. Архиреевой, определенное сочетание шкал методики PARI позволяет выходить на признаки стиля родительского воспитания. Автор, группируя шкалы, оценивает уровень выраженности таких типов воспитания, как гиперопека, авторитарность и демократичность [2]. Проекция данной идеи на наши результаты подтверждает, что потенциально чрезмерная забота о ребенке (гиперопека), а также склонность к авторитарному стилю отношений с ним, в большей степени свойственны женщинам, оплодотворение которых происходило искусственным способом. Что касается контрольной группы будущих матерей, то для них скорее характерны признаки демократического стиля воспитания (табл. 2).

Данную картину также дополняют представления о реальном и идеальном родителе, позволившие обнаружить значимые различия по всем блокам (когнитивному, эмотивному и конативному) женщин эмпирической и контрольной групп.

Начнем с очевидных и прогнозируемых результатов: по всем блокам у обеих групп женщин образ идеального родителя имеет значительное сходство и превосходит материнскую самооценку, позволяя

Таблица 2

Потенциальный стиль родительского воспитания женщин в ситуациях экстракорпорального (ЭКО) и естественного (ЕО) оплодотворения (средний балл)

| №   | Стиль воспитания и шкалы                                         | Группа женщин |             | U эмп. |
|-----|------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|--------|
|     |                                                                  | ЭКО           | ЕО          |        |
| I   | Гиперопека                                                       |               |             |        |
| 1   | Чрезмерная забота и установление отношений зависимости           | 11,8 ± 1,69   | 9,9 ± 2,26  | 815**  |
| 2   | Исключение внесемейных влияний                                   | 11,4 ± 3,56   | 9,8 ± 2,69  | 826**  |
| 3   | Подавление агрессивности                                         | 12 ± 4,12     | 10,4 ± 1,59 | 914*   |
| 4   | Подавление сексуальности                                         | 9,8 ± 2,14    | 9,4 ± 3,05  | 1112   |
| 5   | Чрезмерное вмешательство в мир ребенка                           | 11 ± 3,23     | 9,7 ± 3,15  | 907**  |
| II  | Демократичность                                                  |               |             |        |
| 1   | Побуждение словесных проявлений, вербализации                    | 12,5 ± 2,77   | 13,3 ± 2,67 | 1039   |
| 2   | Партнерские отношения (равенство позиций)                        | 12,2 ± 2,45   | 13,4 ± 2,92 | 927*   |
| 3   | Поощрение активности ребенка                                     | 11,6 ± 2,39   | 13,6 ± 3,73 | 848**  |
| 4   | Товарищеские отношения между родителем и ребенком                | 11 ± 2,91     | 12 ± 3,13   | 1038   |
| III | Авторитарность                                                   |               |             |        |
| 1   | Подавление воли                                                  | 13,7 ± 2,56   | 11,8 ± 1,25 | 872**  |
| 2   | Супружеские конфликты                                            | 10,6 ± 3,62   | 9,2 ± 2,42  | 909**  |
| 3   | Излишняя строгость                                               | 10,7 ± 1,86   | 10,4 ± 3    | 1203   |
| 4   | Раздражительность и вспыльчивость                                | 12,7 ± 2,52   | 10,7 ± 1,05 | 831**  |
| 5   | Неудовлетворенность ролью домохозяйки («мученичество» родителей) | 11,4 ± 3,03   | 11,5 ± 2,45 | 1202   |

\* — значимое различие при p ≤ 0,05; \*\* — при p ≤ 0,01

\* — значимое различие при  $p \leq 0,05$ ; \*\* — при  $p \leq 0,01$

описывать желаемые качества преимущественно в превосходной степени: сильный, благоразумный, практичный, доверяющий, уважающий, сотрудничающий, прощающий, бескорыстный, альтруистичный, ответственный, добрый, счастливый, радостный, спокойный, интересующийся, гордящийся, ласковый, одобряющий, любящий, воспитывающий, обучающий, хвалящий, опекающий, помогающий и др. При этом все же были обнаружены статистически значимые различия: для женщин в ситуации ЭКО идеальный родитель в большей степени, чем в представлениях женщин с естественной беременностью, должен обладать такими качествами, как сила ( $U=651$  при  $p \leq 0,01$ ), терпеливость ( $U=435$  при  $p \leq 0,01$ ), понимание ( $U=548$  при  $p \leq 0,01$ ), снисходительность ( $U=959$  при  $p \leq 0,05$ ), мягкость ( $U=846$  при  $p \leq 0,01$ ), по их мнению, идеальный родитель должен сотрудничать ( $U=973$  при  $p \leq 0,05$ ) и доверять своему ребенку ( $U=832$  при  $p \leq 0,05$ ), гордиться им ( $U=612$  при  $p \leq 0,01$ ) и жалеть ( $U=847$  при  $p \leq 0,05$ ), баловать ( $U=784$  при  $p \leq 0,01$ ), всегда ставить его на первое место ( $U=643$  при  $p \leq 0,01$ ), не только проводить с ним больше времени ( $U=538$  при  $p \leq 0,01$ ), а жить для него ( $U=652$  при  $p \leq 0,05$ ). Вместе с тем такое глобальное положительное отношение, одновременно не исключает, а, напротив, допускает активное вмешательство в жизнь ребенка ( $U=672$  при  $p \leq 0,01$ ) и ограничение его свободы ( $U=849$  при  $p \leq 0,01$ ). В свою очередь, у женщин контрольной группы в большей степени в образе идеального родителя выражены такие качества, как требовательность ( $U=959$  при  $p \leq 0,05$ ) и информированность ( $U=850$  при  $p \leq 0,01$ ).

Таким образом, закономерен прогноз того, что у женщин в ситуации ЭКО идеал матери, наполняясь максимальным выражением многих родительских качеств, одновременно провоцирует разрыв между их притязаниями и самооценкой. И в дальнейшем мы действительно обнаружили противоречия при соотнесении образов «идеального» и «реального» родителей по группе, а также при сравнении групп между собой. Однако обнаруженные противоречия оказались еще более неожиданными. С одной стороны, женщины с искусственным оплодотворением, в отличие от женщин с естественным, считают себя более сильными ( $U=649$  при  $p \leq 0,01$ ), понимающими ( $U=569$  при  $p \leq 0,01$ ), снисходительными ( $U=746$  при  $p \leq 0,01$ ), склонными к доверию ( $U=847$  при  $p \leq 0,01$ ) и сотрудничеству ( $U=832$  при  $p \leq 0,01$ ), но при этом менее требовательными ( $U=746$  при  $p \leq 0,01$ ) и терпеливыми ( $U=525$  при  $p \leq 0,01$ ), а также не всегда ставящими ребенка на первое место ( $U=678$  при  $p \leq 0,01$ ), что расхо-

дится с их собственным представлениями об идеальном родителе. Оценка родительских качеств эмпирической группой по эмоциональному блоку также часто превосходит данные контрольной: женщины считают себя более счастливыми ( $U=658$  при  $p \leq 0,01$ ), спокойными ( $U=584$  при  $p \leq 0,01$ ), жалеющими ( $U=769$  при  $p \leq 0,01$ ), мягкими ( $U=874$  при  $p \leq 0,01$ ). Они преимущественно чувствуют себя более готовыми к родительству ( $U=648$  при  $p \leq 0,01$ ), проявляя заинтересованность своим ребенком ( $U=743$  при  $p \leq 0,01$ ), испытывая гордость за него в будущем ( $U=545$  при  $p \leq 0,01$ ), полагая, что смогут никогда не кричать на ребенка ( $U=548$  при  $p \leq 0,01$ ), несмотря на то, что могут быть не всегда довольными им ( $U=746$  при  $p \leq 0,01$ ). Таким образом, можно предположить, что долгое стремление забеременеть и родить ребенка, приводит к тому, что женщины в большей степени стремятся соответствовать идеальному родителю, чаще испытывая счастье и радость от осознания того, что скоро станут матерью, чем женщины, беременность которых наступила с меньшими физическими, эмоциональными, экономическими и другими затратами. И на уровне прогноза их поведения это также подтверждается: будущие матери в ситуации ЭКО готовы к обучению и воспитанию детей, оказанию необходимой помощи, более того, согласны жить для и во имя ребенка ( $U=756$  при  $p \leq 0,01$ ), планируют проводить с ним много времени ( $U=623$  при  $p \leq 0,01$ ), всегда внимательно выслушивать ( $U=859$  при  $p \leq 0,01$ ), баловать ( $U=784$  при  $p \leq 0,01$ ) и опекать его ( $U=629$  при  $p \leq 0,01$ ), выполнять его капризы ( $U=769$  при  $p \leq 0,01$ ), избегая критики ( $U=547$  при  $p \leq 0,01$ ), но при этом ограничивая свободу ( $U=865$  при  $p \leq 0,01$ ) и контролируя, вмешиваясь в его жизнь ( $U=745$  при  $p \leq 0,01$ ). Что собственно в большей степени не только согласуется с их представлением об идеальном родителе, но зачастую и превосходит их. Именно это и вызывает опасение: нет ли в этой ситуации переоценки собственных способностей и возможностей, осознание которых в реальной ситуации будет способствовать кризису детско-родительских отношений? Есть вероятность и обратного — несовпадение самооценки и идеала, может способствовать как росту неудовлетворенности родительской ролью, так и ее реализации с высоким уровнем напряжения, «энергозатратами», закономерно приводящими к физическому и эмоциональному истощению. Последнее особенно касается результатов по шкалам «жить для ребенка», «проводить много времени с ним», полагая, что также будет трудно его постоянно хвалить, опекать и баловать, удерживаться от критики и крика, быть всегда счастливым, мягким, жалеющим... И чем старше бу-

дет ребенок, тем сложнее все это будет реализовать, с учетом того, что активность матери и ее «планы» на ребенка будут все чаще сталкиваться с его планами и представлениями о жизни. В этом случае обнадеживает то, что все-таки женщины обеих групп оценивают себя как «неопытных родителей», что предположительно их будет стимулировать к формированию и развитию необходимых компетенций, в том числе с учетом нормативной и ненормативной динамики детско-родительских отношений.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволяет описать некоторые тенденции, раскрывающие психологические особенности отношения к беременности, ребенку и материнству женщин в ситуации ЭКО:

1. В ситуации искусственного оплодотворения наблюдается высокий уровень готовности к материнству по оценке ее потребностно-мотивационных характеристик.
2. У женщин преобладают конструктивные мотивы сохранения беременности: истинное стремление быть матерью, психофизиологическая готовность к этому, наполнение жизни новым смыслом, реализация планов. При этом присутствует высокая степень озабоченности своим здоровьем и стремление соответствовать социальным ожиданиям.
3. В период вынашивания ребенка ведущими являются два типа гестационной доминанты — оптимальный и эйфорический, конкурирующие между собой в зависимости от «объекта» отношений. В целом значительно гипертрофирован положительный эмоциональный фон беременности, что позволяет относить женщин к группе риска, требующей определенной стратегии дородовой подготовки, психологического сопровождения до и после родов.
4. Ребенок выступает центром семейных отношений, представляя особую ценность, которую оберегают, с одной стороны, с другой, ограничивают и лишают самостоятельности. В будущем велика вероятность созависимых отношений с ребенком, закрепляемая в стиле семейного воспитания — гиперопекающем или авторитарном.
5. Оценка собственных родительских качеств не только согласуется с представлениями об идеальном родителе, но зачастую превосходит их. Осознание переоценки собственных возможностей на фоне недооценки способностей ребенка в реальной воспитательной среде может приводить к кризису детско-родительских отношений, требуя коррекции с целью формирования более адекватного образа себя и ребенка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно прогнозировать своеобразную созависимость матери и ребенка, зачатие которого происходило благодаря ЭКО. Мать, с трудом достигшая желаемой беременности, с одной стороны, готова полностью посвятить себя семье и ребенку, взять на себя все заботы о нем и его будущем, при этом полагая, что он также должен приспособиваться к этой ситуации, направляя преимущественно свою активность на выполнение требований матери. Полученные результаты отражают лишь общие тенденции, поскольку часто остаются в области средних значений. Однако их частотный анализ усиливает гипотезу о том, что ситуация искусственного оплодотворения значительно воздействует на самосознание беременной женщины, провоцируя изменение отношения к окружающим, супругу, будущему ребенку, формируя достаточно конкретный образ «идеальной матери» и запуская соответствующие поведенческие паттерны, при осознании наличия всех необходимых ресурсов для реализации новой роли. В этом случае, на фоне огромной любви к будущему ребенку, трудно однозначно отнести этих женщин к «группе риска», но совершенно очевидно, что матери, достигшие заветной цели с помощью ЭКО — это особая группа, настоятельно требующая психологического сопровождения как на этапе вынашивания ребенка, так и после его появления на свет. Важно, чтобы долгожданная радость материнства не была омрачена возможными психологическими, личностными, семейными и воспитательными трудностями.

Работа проводилась при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 15-16-55011.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян Е. Б., Арина Г. А. Становление внутренней материнской позиции в период беременности. Дефектология. 2008; 2: 8–15.
2. Архиреева Т. В. Методика измерения родительских установок и реакций. Вопросы психологии. 2002; 5: 144–53.
3. Гурьянова Т. А. Психологическая готовность к материнству как динамическое системно-структурное образование. Ползуновский вестник. 2005; 3: 35–44.
4. Кулаков В. И., Леонов Б. В., Кузьмичев Л. И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.
5. Лидерс А. Г. Психологическое обследование семьи. Учебное пособие-практикум для студентов факультета психологии ВУЗ. 2-е изд. М.: Академия; 2007.

6. Матвеева Е.В. Анализ материнства с позиции теории деятельности. Киев: ВГУ; 2004.
7. Мещерякова С.Ю. Психологическая готовность к материнству. Вопросы психологии. 2002; 5: 18–27.
8. Рабовалюк Л.Н. Методика исследования мотивов сохранения беременности (МИМСБ). Молодой ученый. 2012; 6: 350–6.
9. Филиппова Г.Г. Психология материнства. М.: Издательство института психотерапии; 2002.
10. Эйдемиллер Э.Г., Добряков И.В., Никольская И.М. Семейный диагноз и семейная психотерапия. Учебное пособие для врачей и психологов. Изд. 2-е, испр. и доп. СПб.: Речь; 2006.
1. Aivazyan E.B., Arina G.A. Stanovlenie vnutrenney materinskoj pozicii v period beremennosti [The formation of inner maternal position during pregnancy]. Defektologiya. 2008; 2: 8–15. (in Russian).
2. Arhireeva T.V. Metodika izmereniya roditel'skih ustanovok i reakcii [The method of measurement of parental percept and reactions]. Voprosy psikhologii. 2002; 5: 144–53. (in Russian).
3. Gur'yanova T.A. Psihologicheskaya gotovnost' k materinstvu kak dinamicheskoe sistemno-strukturnoe obrazovanie [The psychological readiness to maternity as dynamic systematic structural formation]. Polzunovskiy vestnik. 2005; 3: 35–44. (in Russian).
4. Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuzmichev L.I. Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomogatel'nie reproductivnie tehnologii [The treatment of female and male infertility. The additional reproductive technology]. M.: Medicinskoe informacionnoe agens'tvo; 2008. (in Russian).
5. Liders A.G. Psihologicheskoe obsledovanie sem'i. Uchebnoe posobie-practicum dlya studentov facul'teta psikhologii VUZ [The psychological diagnostics of family. Teaching manual-practicum for the students of psychological faculty]. M.: Academia; 2007. (in Russian).
6. Matveeva E.V. Analiz materinstva s pozicii teorii deyatel'nosti [The analyses of maternity from the position of the theory of activity]. Kiev: VGGU; 2004. (in Russian).
7. Mescherikova S.Ju. Psihologicheskaya gotovnost' k materinstvu [The psychological readiness to maternity]. Voprosy psikhologii. 2002; 5: 18–27. (in Russian).
8. Rabovaljuk L.N. Metodika issledovaniya motivov sohraneniya beremennosti (MIMSB) [The method of research the motives of keeping the pregnancy]. Molodoy ucheniy. 2012; № 6: 350–356. (in Russian).
9. Filippova G.G. Psihologiya materinstva [The psychology of maternity] M.: Izdatel'stvo institute psihoterapii; 2002. (in Russian).
10. Eidemiller E.G., Dobryakov I.V., Nikolskaya I.M. Seimjnyy diagnoz i seimejnaya psihoterapiya. Uchebnoe posobie dlya vrachej i psihologov [The family diagnosis and family psychotherapy. Teaching manual for doctors and psychologists]. SPb.: Rech'; 2006. (in Russian).

## REFERENCES

### ◆ Информация об авторах

*Маленова Арина Юрьевна* — канд. психол. наук, доцент кафедры социальной психологии. ФГБОУ ВПО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского». 644077, Омск, проспект Мира, д. 55-А. E-mail: malyonova@mail.ru.

*Кыткова Ирина Геннадьевна* — студент, факультет психологии. ФГБОУ ВПО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского». 644077, Омск, проспект Мира, д. 55-А. E-mail: Irina-neposeda@mail.ru.

*Malenova Arina Yurevna* — PhD, Associate Professor, Social Psychology Department. Dostoevskiy Omsk State University. 55-A, pr. Mira, Omsk, 644077, Russia. E-mail: malyonova@mail.ru.

*Kytкова Irina Gennadevna* — Student, Faculty of Psychology. Dostoevskiy Omsk State University. 55-A, pr. Mira, Omsk, 644077, Russia. E-mail: Irina-neposeda@mail.ru.

## МЕТОД СЕРИЙНЫХ РИСУНКОВ И РАССКАЗОВ В ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЯХ ПО РАЗРЕШЕНИЮ СПОРОВ МЕЖДУ РОДИТЕЛЯМИ О ВОСПИТАНИИ РЕБЕНКА

© И. М. Никольская

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

**Резюме.** Актуальность разработки новых подходов к психологическому консультированию семей в ситуации разрешения споров между родителями по вопросам воспитания ребенка обусловлена возрастающей частотой таких запросов к клиническим психологам. Подобные консультации предполагают необходимость экспресс-оценки психологического состояния, особенностей и системы отношений детей, переживающих развод родителей. Цель статьи — представить описание метода серийных рисунков и рассказов И. М. Никольской; показать возможности его использования в психологической консультации по вопросам разрешения спора между родителями о воспитании и порядке встреч с ребенком на клиническом примере. Метод серийных рисунков и рассказов — интегративная арт-терапевтическая технология, основанная на проективном подходе. Метод одновременно решает задачи психологического исследования и консультирования в конкретной ситуации обращения ребенка и его родителей к психологу. В статье рассмотрены процедура, этапы применения метода и их задачи, очередность предлагаемых ребенку заданий. Акцентируются приемы ведения арт-терапевтической беседы и ее преимущества (конкретность, отстраненность, структурированность, терапевтический эффект). Полученная с помощью метода серийных рисунков и рассказов информация в виде изображений и текстов может служить важным объективным материалом, позволяющим сделать выводы о субъективном представлении семейной ситуации ребенком и его самочувствии в семье. Для иллюстрации возможностей метода серийных рисунков и рассказов проанализирован развернутый пример психологической консультации девочки 7 лет, проведенный по запросу ее матери в связи с судебным пересмотром порядка встреч отца с дочерью после развода.

**Ключевые слова:** споры между родителями; дети; психологическое консультирование; проективный подход; метод серийных рисунков и рассказов; арт-терапевтическая беседа; самочувствие в семье, отношение к членам семьи.

## THE METHOD OF SERIAL DRAWINGS AND STORIES IN PSYCHOLOGICAL COUNSELING TO RESOLVE DISPUTES BETWEEN PARENTS ABOUT THE CHILD'S UPBRINGING

© I. M. Nikolskaya

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** The urgency to develop new approaches to psychological counseling families in situations of settling disputes between the parents on the upbringing of the child is determined by the increasing frequency of such requests to clinical psychologists. Such consultations suggest the need for a rapid assessment of the psychological state, characteristics and relationships of experiencing parental divorce children. The aim of the article — to provide a description of I. M. Nikolskaya method of serial drawings and stories; to demonstrate the possibilities of its use in psychological counseling for resolution of the dispute between parents about parenting and procedure of meetings with the child on a clinical example. The method of serial drawings and stories is the integrative art therapeutic technology based on the projective approach. The method simultaneously solves the problem of psychological research and counseling in the specific situation of the child and his parents appeal to the psychologist. The article presents the short description of the method procedure, its stages and aims, the order of drawings topics. The techniques of art therapeutic interview and its advantages (concrete, detachment, structured, therapeutic effect) and showed. The information obtained through the application of the method in the form of images and texts can serve as an objective material to draw conclusions about the child's subjective family situation view and well-being in the family. To illustrate the possibilities of the method of serial drawings and stories the clinical case of 7 years girl's psychological counseling, conducted at the request of her mother in connection with the judicial review of the order of father and daughter meetings after a divorce, is analyzed.

**Key words:** disputes between parents; children; psychological counseling; projective approach; method of serial drawings and stories; art therapeutic interview; well-being in the family; the attitude to family members.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Клиническая психология семьи и детства — перспективный и быстро развивающийся раздел совре-

менной клинической (медицинской) психологии, предметом которого являются особенности психической деятельности и семейного функционирова-

ния ребенка в их значении для диагностики, лечения и предупреждения болезней; сохранения и укрепления здоровья детей и их семей [3, 6].

В настоящее время увеличивается число запросов к клиническим психологам на проведение консультаций, обусловленных спорами между родителями о воспитании, определении места жительства и порядке встреч с ребенком [1, 2, 4, 5, 9, 10]. Такие консультации предполагают необходимость оценки психологического состояния, особенностей и системы отношений детей, переживающих развод родителей. Однако решение этих задач на этапе подбора психологического инструментария в ряде случаев вызывает у специалистов затруднение, поскольку существующие методы и методики психологического исследования не всегда адекватны формату и задачам проведения подобных консультаций [2, 4].

В монографии В.С. Сафуанова, Н.К. Харионовой и О.А. Русаковской «Психолого-психиатрическая экспертиза по судебным спорам между родителями о воспитании и месте жительства ребенка» рассмотрены методы, используемые авторами при проведении комплексных судебных психолого-психиатрических экспертиз [5, 9]. Клинико-психологический метод включает психологический анализ материалов гражданского дела, направленную беседу, наблюдение в ситуации экспертного исследования за поведением родителя, поведением и игрой ребенка, совместной деятельностью ребенка и родителя. Экспериментально-психологический метод предполагает использование методик оценки когнитивной сферы и проективных методик исследования личности и детско-родительских отношений (Тематический апперцептивный тест, Цветовой тест отношений, методика Р. Жила, «Незаконченные предложения», рисунок человека, рисунок семьи, рисуночная методика «Два дома», тест детской апперцепции и др.) [5, 9].

Обобщая собственный многолетний опыт проведения экспертиз, авторы делают вывод о том, что наиболее достоверным способом выявления характера отношений ребенка к каждому из родителей является экспериментально-психологический метод исследования с обязательным использованием проективных методик. Подчеркивается, что именно проективные методики позволяют определить, насколько соответствует действительности высказываемый ребенком в беседе и проявляющийся в его непосредственном общении с родителем характер отношений [9].

По нашему мнению, в формате психологических консультаций применяемые методы и методики должны давать специалисту возможность осуществлять психологическое исследование ребенка за ко-

роткое время (на одной встрече). Такое исследование должно включать экспресс-диагностику психологических особенностей и субъективного мира детей, доминирующих отрицательных переживаний, представлений о семье, отношений с разными членами семьи в динамике их развития [2, 4].

В собственной практике психологических консультаций родителей, находящихся в ситуации судебных споров по вопросам воспитания ребенка, мы используем в качестве основного инструмента авторский метод серийных рисунков и рассказов [3, 4, 7]. Разработка данного метода связана с актуальностью создания интегративных технологий, которые в конкретной ситуации обращения клиента к психологу одновременно могли бы решать психодиагностические и консультационные задачи.

*Цель настоящей статьи* — представить краткое описание метода серийных рисунков и рассказов; показать возможности его использования в психологической консультации по вопросу разрешения спора между родителями о воспитании и порядке встреч с ребенком на клиническом примере.

*Процедура использования метода серийных рисунков и рассказов* следующая [3, 4, 7]. Ребенку предлагают в течение одного сеанса нарисовать 5–9 рисунков на заданные темы. Затем по каждому из них он в диалоге с психологом составляет устный или письменный рассказ о том, что на картинках изображено. Цель — отразить в продуктах невербального и вербального творчества особенности внутреннего мира и системы отношений ребенка (представления о себе и окружающих; желания, стремления и фантазии; конфликты и психотравмирующие переживания; процессы адаптации к стрессу; перспективу будущей жизни). Результатом является осознание и отреагирование проблем через их визуализацию, вербализацию, обсуждение и разделение с другим человеком.

Заданные темы обычно сформулированы от первого лица и эмоционально окрашены. После создания рисунка психолог с помощью уточняющих вопросов побуждает ребенка составить по картинке рассказ. Варианты вопросов: «Что тут на рисунке происходит?», «Где ты (этот человек) находишься?», «Что ты (этот человек) делаешь(-ет)?» «Какое у тебя (у этого человека) здесь настроение?», «О чем ты (этот человек) думаешь(-ет)?» и пр. Все ответы на вопросы записываются самим ребенком или психологом.

В конце работы происходит ее совместное обсуждение и обобщение.

Безусловное одобрение и принятие психологом всех продуктов творческой деятельности ребенка, независимо от их содержания, формы и каче-

ства, — важнейший принцип арт-терапии. На фоне безусловного положительного подкрепления дети быстро втягиваются в работу, начинают рисовать быстро, уверенно, сами дают комментарии. Некоторые из них через два-три рисунка отказываются рисовать и просто рассказывают или записывают рассказ на заданную тему.

Метод серийных рисунков и рассказов — это однократная процедура (все творческие продукты создаются на одном сеансе). Однако на последующих встречах можно при необходимости детально проработать вскрытые проблемы и отследить динамику изменений.

Технология работы на сеансе структурирована и включает три этапа. Определена примерная очередность предлагаемых ребенку заданий.

*1 этап.* Рисунки и рассказы на тему «Автопортрет в полный рост», «Семейные социогаммы («Моя семья...»), «Если бы у меня была волшебная палочка...». Они позволяют: а) познакомиться с ребенком; б) исследовать его образ-Я, представления о семейном окружении и самочувствии в семье; в) осуществить присоединение за счет обсуждения «безопасной» и насыщенной позитивными эмоциями темы желаний, стремлений и фантазий; г) ввести в работу, то есть создать определенный настрой.

*2 этап.* Рисунки и рассказы на тему «Я переживаю», «Я боюсь», «Сон, который меня взволновал», «Я об этом не хочу вспоминать». Эти задания несут основную эмоциональную нагрузку и стимулируют проявление интенсивных чувств и воспоминаний. С их помощью выявляют отрицательные переживания и связанные с ними трудные жизненные ситуации, внутри- и межличностные конфликты, механизмы психологической защиты и копинг-стратегии.

*3 этап.* Рисунки и рассказы на тему «Я такой довольный, я такой счастливый», «Мне 25 лет, я взрослый и работаю на своей работе». Они направлены на снятие возникшего напряжения, дают заряд оптимизма, чувство уверенности в себе, формируют образ позитивного будущего.

Список тем, их число и формулировки можно варьировать с учетом анамнеза, индивидуально-психологических особенностей ребенка и проблематики, выявляемой в ситуации «здесь и теперь». Чаще изменения имеют место на втором этапе. Однако важно соблюдать последовательность вышеперечисленных этапов, продуцирующую у ребенка определенную динамику эмоционального состояния. Задача первого этапа — присоединиться и ввести в работу, задача второго — «заставить» переживать, третьего — вывести из мира переживаний, снять эмоциональное напряжение предыдущего этапа, создать позитивный настрой.

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

Метод серийных рисунков и рассказов как диагностическую процедуру можно отнести к классу проективных методик, которые сосредоточены на выявлении неосознаваемых, трудноконтролируемых и одновременно значимых эмоционально-мотивационных проявлений личности. Метод также является арт-терапевтической технологией, так как изотерапия и литературное творчество — важные составляющие лечения искусством и творческим самовыражением. Кроме того, направленное создание серии рисунков и рассказов — это специфический метод психологического консультирования, использующий особую арт-терапевтическую беседу.

*Преимущества арт-терапевтической беседы:* конкретность (обсуждаются определенные рисунки); отстраненность (касается не самого клиента и его системы отношений, а клиента, изображенного на рисунке); структурированность (определенная логика); психотерапевтичность (облегчается процесс выражения, осознания и отреагирования скрытых эмоций, проблем и конфликтов).

*Приемы ведения арт-терапевтической беседы:* построение диалога по рисункам с помощью техники постановки вопросов на основе соотнесения невербального (изображение) и вербального (словесное описание) контекстов; направленное использование письменной речи; введение исходящих из контекста дополнительных заданий; обязательное соблюдение последовательности этапов реализации метода.

Метод серийных рисунков и рассказов используется в работе с детьми, начиная с 6 лет. Он позволяет провести психологическую экспресс-диагностику и коррекцию состояния в течение 40–60 минут. Полученная в форме изображений и текстов информация затем может быть подвергнута глубокому и всестороннему анализу и проверке для вынесения соответствующего заключения.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Проиллюстрируем возможности использования метода серийных рисунков и рассказов в психологической консультации матери и ребенка, находящихся в ситуации судебного спора по вопросам воспитания и пересмотра порядка встреч отца с дочерью.

На приеме у психолога Алиса (А.), 7,5 лет, и ее мать, 30 лет (менеджер по продажам). Запрос матери — оценить отношения дочери к матери, отцу и другим родственникам.

*Из беседы с матерью выяснилось следующее.* А. родилась в зарегистрированном браке, была желанным ребенком. Проживала вместе с отцом и матерью в отдельной квартире, купленной на средства

родителей отца. Отец и мать девочки конфликтовали и до, и после ее рождения («мужу все можно, жене — нельзя»). Муж «не помогал» жене в воспитании, «ревновал» ее к ребенку. Когда жена заболела и попала в больницу, дочь «не занимался, сидели бабушки». Проявлял агрессию к жене: «мог швырнуть об стенку», «взять за горло и поднять». Два раза избил: «ногами пинал по полу», «кулаками в живот». Один раз это было в присутствии дочери. Когда А. было 5 лет, произошел развод родителей. Мать забрала дочь и переехала жить к своей матери. В настоящее время А. проживает вместе с матерью и бабушкой (со стороны матери). По решению суда находится и ночует у отца, бабушки и дедушки со стороны отца в выходные дни один раз в месяц. Отец также может общаться с дочерью по желанию («он предлагает, дочь соглашается»). В настоящее время отец хочет изменить порядок общения с ребенком и забирать к себе дочь дополнительно на 4 недели летом, а также на осенние каникулы и «каждый второй Новый год». Это тревожит мать, поскольку она считает, что «общение с отцом и его родственниками плохо влияет на физическое и психическое здоровье Алисы». Со слов матери, девочка не хочет с ними видаться. Когда бывает в семье отца, звонит: «забери меня, они меня дразнят».

*Психологическое обследование* А. проводилось в отсутствие ее матери. В качестве независимого наблюдателя присутствовал врач-психотерапевт.

Девочка в контакт вступила охотно, в общении проявила открытость, доброжелательность, охотно выполняла все задания. Рассказала, что сейчас живет «вместе с мамой и бабушкой Галей». На вопрос, есть ли в семье животные, назвала игрушку «Котю».

При проведении психологического исследования системы отношений и внутреннего мира использовался метод серийных рисунков и рассказов [3, 4, 7]. Его выбор был обусловлен тем, что в практике судебно-психологической экспертизы по судебным спорам между родителями о воспитании ребенка экспериментально-психологический метод исследования с обязательным использованием проективных методик определен как наиболее достоверный способ выявления характера отношений ребенка к каждому из родителей [9].

Приводим стенограмму рассказов А. по рисункам, созданных по инструкции психолога и с опорой на его вопросы.

*Рассказ по рисунку «Автопортрет».*

А.: «Меня зовут Алиса. Мне здесь 7 лет. Я дома, на Новом году. Настроение хорошее. Думаю, что подарит Дед Мороз? Семь книжек с наклейками и ва-режки».

*Рассказ по рисунку «Моя семья».*

На рисунке изобразила последовательно бабушку Галю (мать матери), тетю Соню (сестру матери), Сережу и Петю (двоюродных братьев, сыновей тети Сони), себя и мать.

А.: «Мы на моем дне рождения. У всех хорошее настроение. Бабушка думает, что мне подарить. Сережа думает, какими словами меня поздравить. Петя думает, может ли он помочь маме и бабушке мне подарок сделать? Я думаю, какие подарки будут. Мама: «Какой хороший был подарок на день рождения!»»

*Задание «Социограммы семьи» [8].*

По инструкции, «Нарисуй в этом круге себя и других членов семьи», А. в первом круге нарисовала бабушку Галю (сверху), под ней себя и маму, и снизу — Котю. Кружки всех членов семьи находились на близком расстоянии, но кружок девочки был ближе всего к кружку мамы.

По инструкции, «Нарисуй сейчас, как ты пришла в гости к папе, бабушке и дедушке со стороны папы», А. изобразила себя отдельно в левой верхней части социограммы. Других родственников (деда, новую жену отца Ольгу, отца и бабушку) — в правой нижней части социограммы. От других членов семьи кружок девочки отделяла большая дистанция. Несколько ближе она была к бабушке, дальше всего находилась от отца. Комментарий к данной социограмме: «Я подальше их сделала, я их боюсь». На вопрос, «Что тебе не нравится в гостях?», — объяснила: «папа — скандалы», «дедушка наругает, что я не все съела», «бабушка дразнит», «Оля — все спокойно».

По инструкции: «Представь, что ты волшебница и можешь колдовать. Нарисуй в этом круге идеальную семью, в которой ты бы хотела жить, если бы была волшебницей», — изобразила маму, «другого папу», бабушку Галю, себя, Котю и собаку. Объяснила, каким должен быть «другой папа»: «не черно-волосый, не обжора, не толстый, чтобы умел готовить не только сосиски».

*Рассказ по рисунку «Я боюсь».*

Нарисовала бабушку Дину (мать отца), папу и привидение.

А.: «Я боюсь бабушку Дину. Она меня пугает, дразнит, обижает. Пугает ремнями, углами. Дразнит: «Ты к маме хочешь? Потерпеть придется».

Папу еще боюсь. Он легко может напугать. Я девочка, а он большой взрослый. Подзатыльник давал, в угол ставил. Ремня может дать. Папа мне много обещал, но не выполнил. Квартиру не дал. А хочет со мной встречаться, в каникулы и Новый год.

Привидения боюсь, увидела его у бабушки Дины на «Уолте Диснее». Смотрела, не могла оторваться,

а потом полночи не могла заснуть. Призрак безликий, страшный мерещился. Казалось, что взбирается ко мне.»

*Рассказ по рисунку «Я об этом не хочу вспоминать».*

Нарисовала, как смотрит телевизор.

А.: «Не хочу вспоминать, как мультик смотрела про привидения. Это самое неприятное воспоминание. Бабушка Дина сказала: «Мультфильм не страшный для детей». Мне было очень интересно. А потом не могла заснуть. Мама сказала, что ей папа тоже показывал страшные мультики. Положила меня с собой. Я теперь сплю со своей мамой.»

*Рассказ по рисунку «Сон, который повторялся».*

А.: «Вспомнила два сна. В первом сне я упала в ямку. Там был говорящий цветок, он сказал: «Берегись женщины». Эта женщина меня потом поймала и заставила убирать, как бабушка Галя заставляет после того, как я поиграю. Мама тоже просит убирать, но не заставляет.

Второй сон про передачу «Я и мой ребенок». Там мальчик в Раю нашел папу, а папа его не вспомнил. Обидно за мальчика. Хорошо, что хоть потом папа его вспомнил. Я тоже хочу найти хорошего папу».

*Рассказ по рисунку «Мне 25 лет, я взрослая и работаю на своей работе».*

А.: «Я медсестра, как тетя Соня. Или в пекарне — пеку маме пирожки. Или в магазине — как мама. Я живу со своей семьей. Мой муж тренер по спорту, у нас восемь девочек и пять мальчиков. Я не буду своих детей ругать, хотя мама меня иногда ругает. Моя мама милая, блондинка. Ей 30 лет. Строговатая мама, но я ее люблю.»

Заключение по результатам психологического обследования Алисы (в соответствии с запросом матери).

Психическое развитие соответствует возрасту. Самочувствие в момент обследования хорошее. Открыта, доброжелательна, контактна, чувствительна к оценкам окружающих, впечатлительна, внушаема. Работоспособность хорошая.

В семью включает не только мать и бабушку (со стороны матери), с которыми на момент обследования проживает вместе, но также семью сестры матери, тети Сони. С этими родственниками чувствует себя комфортно, уверена, что они о ней думают и стремятся удовлетворить ее желания. Несмотря на то, что бабушка со стороны матери и сама мать предъявляют ей требования-обязанности, их обеих, безусловно, принимает. Мать и тетя Соня являются объектами для положительной идентификации.

В пространство семьи не включает отца, бабушку и дедушку со стороны отца. Находясь с ними,

чувствует тревогу, старается дистанцироваться. Помнит упреки, угрозы с их стороны. Отца боится, считает, что он может ее обидеть.

Мечтает найти «хорошего отца».

Таким образом, приведенный клинический случай иллюстрирует возможности использования метода серийных рисунков и рассказов в психологических консультациях по вопросам воспитания ребенка в ситуации судебных споров между его родителями. Применение метода позволяет за короткое время (около одного часа) эффективно присоединиться к ребенку, исследовать его самочувствие в семье и отношения с отдельными членами семьи, выявить психотравмирующие переживания, мечты, фантазии, образ будущего. Полученная информация (изображения и тексты, при необходимости — видеозапись консультации) может служить важным объективным материалом, позволяющим сделать выводы о субъективном восприятии семейной ситуации ребенком и его сознательных и бессознательных предпочтениях. Контент-анализ текстов также позволяет сформулировать гипотезы о наличии или отсутствии факта психологического индуцирования ребенка со стороны взрослых. Так, слова Алисы о том, что «Папа мне много обещал, но не выполнил. Квартиру не дал. А хочет со мной встречаться, в каникулы и Новый год.», или о том, что папа «... легко может напугать. Я девочка, а он большой взрослый», — могут предположить наличие влияния матери на ребенка в связи с возможной обидой на отца из-за потери материальной ценности (квартиры), ради которой, как можно предположить, женщина старалась длительное время терпеть физическое и эмоциональное насилие со стороны мужа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горьковая И.А., Енгальчев В.Ф. Спорные вопросы судебно-психологической экспертизы и консультаций о праве на воспитание детей. Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2012. N 1. Доступен по: <http://medpsy.ru> (дата обращения 01.02.2012).
2. Горьковая И.А., Никольская И.М. Актуальные вопросы судебно-психологической экспертизы и консультаций по разрешению споров о праве на воспитание детей. X Мнухинские чтения. Взаимодействие специалистов в области психического здоровья детей и подростков по преодолению агрессивных факторов социальной среды. Конференция, посвященная памяти профессора С.С. Мнухина. СПб.; 2011: 90–93.
3. Никольская И.М. Метод серийных рисунков и рассказов как интегративная технология психологической диагностики и психотерапии. В кн. Зверевой Н.В., Ро-

- щиной И.Ф. ред. Диагностика в медицинской психологии: традиции и перспективы. К 100-летию С.Я. Рубинштейн. М.; 2011: 194–208.
- Никольская И.М. Метод серийных рисунков и рассказов в консультациях и судебно-психологической экспертизе по разрешению споров между родителями о воспитании ребенка. Научные труды Калужского государственного университета имени К.Э. Циолковского. Серия: Психолого-педагогические науки. Калуга: Издательство КГУ имени К.Э. Циолковского; 2012: 307–11.
  - Никольская И.М. Споры между родителями о воспитании и определении места жительства ребенка в контексте комплексной психолого-психиатрической экспертизы (рецензия на книгу: Сафуанов Ф.С., Харитонов Н.К., Русаковская О.А. Психолого-психиатрическая экспертиза по судебным спорам между родителями о воспитании и месте жительства ребенка. М.: Генезис; 2011). Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2012. N 1. Доступен по: <http://medpsy.ru> (дата обращения 21.01.2012).
  - Никольская И.М. Актуальные вопросы клинической психологии семьи и детства. XI Мнухинские чтения. «Актуальные проблемы психиатрии, психотерапии, клинической психологии семьи и детства: организация, диагностика, лечение, реабилитация, подготовка специалистов и работа в мультидисциплинарной команде». Международная научная конференция, посвященная памяти профессора С.С. Мнухина. СПб.; 2013: 322–7.
  - Никольская И.М. Метод серийных рисунков и рассказов в психологической диагностике и консультировании детей и подростков. Учебное пособие для врачей и психологов. Изд. 2-е, испр. и доп. СПб.: Речь; 2014.
  - Никольская И.М., Пушина В.В. Семейная социограмма в психологическом консультировании. Учебное пособие для врачей и психологов. СПб.: Речь; 2010.
  - Сафуанов Ф.С., Харитонов Н.К., Русаковская О.А. Психолого-психиатрическая экспертиза по судебным спорам между родителями о воспитании и месте жительства ребенка. М.: Генезис; 2011
  - Хайт Э.Л. Психологические аспекты ситуаций «раздела ребенка». X Мнухинские чтения. Взаимодействие специалистов в области психического здоровья детей и подростков по преодолению агрессивных факторов социальной среды. Конференция, посвященная памяти профессора С.С. Мнухина. СПб.; 2011: 255–257.
  - о праве на воспитание детей. [The judgmental questions in psychological expertise in court and consultations about the parental right of children's care]. *Medicinskaya psichologiya v Rossii: electron. nauch. journ.* 2012.; N 1. Available at: <http://medpsy.ru> (acceded 01.02.2012).
  - Gorkovaya I.A., Nikolskaya I.M. Aktual'nye voprosy sudebno-psihologicheskoy ekspertizy i konsul'taciy po razresheniju sporov o prave na vospitanie detey. [Actual questions of psychological expertise in court and consultations on the solving of disputes of the children's upbringing right]. X Mnuhinskie chtenia. Vzaimodeystvie specialistov v oblasti psicheskogo zdorov'ya detey i подростков po preodoleniju agresivnykh faktorov social'noy sredy. Konferenciya, posvyaschennaya pamyati professora S.S. Mnuhina. SPb.; 2011: 90–3.
  - Nikolskaya I.M. Metod seriynykh risunkov i rasskazov kak integrativnaya tehnologiya psihologicheskoy diagnostiki i psihoterapii [The method of serial drawings and stories as the integrative technology of psychological diagnostics and psychotherapy]. In: Zvereva N.V., Roschina I.F. ed., *Diagnostika v medicinskoj psichologii: tradicii i perspektivy. K 100-letiju S.Ya. Rubinshtein.* M.; 2011: 194–208.
  - Nikolskaya I.M. Metod seriynykh risunkov i rasskazov v konsul'taciyah i sudebno-psihologicheskoy ekspertize po razresheniju sporov mezhdru roditelyami o vospitanii rebenka [The method of serial drawings and stories in consultations and psychological expertise in court in solving disputes between parens on the right of children's upbringing]. *Nauchnye trudy Kaluzhskogo gosudarstvennogo universiteta imeni K.E. Ciolcovskogo. Seriya: Psichologo-pedagogicheskie nauki.* Kaluga: Izdatel'stvo KGU imeni K.E. Ciolcovskogo; 2012: 307–11.
  - Nikolskaya I.M. Spory mezdu roditelyami o vospitanii i opredelenii mesta zhitel'stva rebenka v kontekste kompleksnoy psichologo-psihiatricheskoy ekspertisy (recenziya na: Safuanov F.S., Haritonova N.K., Rusakovskaya O.A. Psichologo-psihiatricheskaya ekspertiza po sudebnym sporam mezhdru roditelyami o vospitanii i meste zhitel'stva rebenka M.: Genезis; 2011). [Disputes between parents on child's upbringing and place of living in the context of complex psychological-psychiatric expertise (resention on: Safuanov F.S., Haritonova N.K., Rusakovskaya O.A. Psychological psychiatric expertise in court on questions between parents on child's upbringing and place of living. M.: Genезis; 2011.)]. *Medicinskaya psichologiya v Rossii: electron. nauch. journ.* 2012.; N 1. Available at: <http://medpsy.ru> (acceded 21.01.2012).
  - Nikolskaya I.M. Aktual'nye voprosy klinicheskoy psichologii sem'i i detstva. [Actual questions of clinical

## REFERENCES

- Gorkovaya I.A., Engalychev V.F. Spornye voprosy sudebno-psihologicheskoy ekspertizy i konsul'taciy

- psychology of family and childhood]. XI Mnuhinskie chtenia. "Aktual'nye problem psihiatrii, psihoterapii, klinicheskoy psihologii sem'i i detstva: organizatsiya, diagnostika, lechenie, reabilitatsiya, podgotovka specialistov i rabota v multidisciplinarnoy komande". Mezhdunarodnaya nauchnaya konferenciya, posvyaschennaya pamyati professora S.S. Mnuhina. SPb.; 2013: 322–7.
7. Nikolskaya I.M. Metod seriynykh risunkov i rasskazov v psihologicheskoy diagnostike i konsul'tirovanii detey i podrostkov. Uchebnoe posobie dlya vrachey i psihologov. Izd. 2-e, ispr. i dop. [The method of serial drawings and stories in psychological diagnostics and counselling of children and adolescents. Teaching book for doctors and psychologists]. SPb.: Rech'; 2014.
  8. Nikolskaya I.M., Pushina V.V. Semejnaya sociogramma v psihologicheskom konsul'tirovanii. Uchebnoe posobie dlya vrachey i psihologov [Family's sociogram in psychological counselling. Teaching book for doctors and psychologists]. SPb.: Rech'; 2010.
  9. Safuanov F.S., Haritonova N.K., Rusakovskaya O.A. Psihologo-psihiatricheskaya expertiza po sudebnym sporam mezhdru roditelyami o vospitanii i meste zhitel'stva rebenka [Psychological psychiatric expertise in court on questions between parents on child's upbringing and place of living]. M.: Genezis; 2011.
  10. Hajt E.L. Psihologicheskie aspekty situatsii "razdela rebenka" [Psychological aspects of situations of "child's dividing"]. X Mnuhinskie chtenia. Vzaimodeystvie specialistov v oblasti psihicheskogo zdorov'ya detey i podrostkov po preodoleniju agressivnykh faktorov social'noy sredy. Konferenciya, posvyaschennaya pamyati professora S.S. Mnuhina. SPb.; 2011: 255–7.

---

◆ Информация об авторе

*Никольская Ирина Михайловна* – д-р психол. наук, профессор. Кафедра детской психиатрии, психотерапии и медицинской психологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: imn\_mapo@inbox.ru.

*Nikolskaya Irina Mihailovna* – Dr Sci, Professor, Department of Child's Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: imn\_mapo@inbox.ru.

УДК: 616.895.8-053.2:159.95  
DOI: 10.17816/PED64112-115

## НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ И ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕФЕКТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЭНДОГЕННОЙ ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© А. А. Сергиенко, С. Е. Строгова, Н. В. Зверева

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

**Резюме.** В статье представлен комплексный нейропсихологический и психометрический анализ проявлений формирующегося дефекта у детей и подростков с эндогенной патологией. Исследованы дети с выставленными диагнозами расстройств круга шизофрении: шизофрения детский тип, шизотипическое расстройство личности, другие формы шизофрении. Все больные находились на стационарном лечении и имели верифицированный врачами диагноз, дефект в когнитивной сфере в ряде случаев приближался к олигофреноподобному типу. Экспериментальная группа (ЭГ) — 74 ребенка (52 мальчика), средний возраст  $11,0 \pm 2,9$  лет. Контрольную группу (КГ) составили дети и подростки (64 человека, из них 38 мальчиков), учащиеся московских школ, средний возраст —  $11,1 \pm 3,0$  года. Нейропсихологическое исследование прошли 20 детей ЭГ и 15 детей из КГ. Качественный и количественный анализ собранного материала заключался в выделении критериев оценки полученных психометрических и данных нейропсихологического исследования. По материалам исследования выделяются специфические сочетания признаков дисфункции определенных структур головного мозга и познавательных функций, характерные для детей с расстройствами шизофренического круга. Показаны различия по локализации преимущественных дисфункций (межполушарное взаимодействие, корковые структуры, подкорковые структуры) у больных с разными диагнозами шизофренического круга. Нейропсихологический и психометрический анализ особенностей формирования познавательной сферы показал, что по функциональному статусу больные представляют собой неоднородную группу. Нарушение интеллектуальной деятельности происходит не тотально, а парциально, с постепенным вовлечением различных ее составляющих.

**Ключевые слова:** дети с расстройствами шизофренического спектра; нейропсихологический анализ; коэффициент интеллекта; когнитивный дефект; диссоциация психического развития.

## NEUROPSYCHOLOGICAL AND PSYCHOMETRIC ANALYSIS OF THE DEFECT AT CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ENDOGENOUS MENTAL PATHOLOGY

© A. A. Sergienko, S. E. Strogova, N. V. Zvereva

Mental Health Research Center, Moscow

**Abstract.** This article presents a compound neuropsychological/psychometric analysis of manifestations of defects in children and adolescents with endogenous pathologies. The research was organized among children with diagnosed schizophrenia spectrum disorders: child type schizophrenia, schizotypal personality disorder and other forms of schizophrenia. All patients were on the stationary treatment and had verified diagnosis, defect in cognitive sphere was close to oligofrenic like defect. The experimental group (EG) — 74 children (52 boys), average age —  $11,0 \pm 2,9$  years. Control group (CG) — children and adolescents (64 children, among them 38 boys) from Moscow schools, average age —  $11,1 \pm 3,0$  years. The neuropsychological research was taken on 20 children from EG and on 15 children from CG. Qualitative and quantitative analyses of data included the formulation of criteria of marks of the psychometric and neuropsychological results. Based on our research data we distinguish specific compounds of manifestations of certain cerebrum structure dysfunctions and cognitive dysfunctions that are common in children with schizophrenia spectrum disorders. We also illustrate the differences in localization (in interhemispheric cooperation, cortical structures, subcortical structures) of primary dysfunctions in patients diagnosed with various schizophrenia spectrum disorders. Neuropsychological and psychometric analysis had shown that patients by their functional status are heterogeneous group. The defection of intellectual activity is not total but partial with gradual involvement of different aspects.

**Key words:** children with schizophrenia spectrum disorders; neuropsychological analysis; Intelligence quotient (IQ); cognitive defect; psychic development dissociation.

### ВВЕДЕНИЕ

Когнитивный дефект как негативное расстройство при шизофрении нелегко выявить исключительно патопсихологическими или психометрическими

средствами диагностики, которые во многих случаях оказываются недостаточными, а иногда и не подходящими по степени тяжести состояния пациентов. Введение нейропсихологического аспекта анализа

позволяет более четко определить уровень нарушения (корковый, подкорковый) и его структуру, что в сочетании с современным психодиагностическим подходом и классическим патопсихологическим анализом позволяет ближе подойти к малоизученной и трудно исследуемой теме становления дефекта при шизофрении у детей и подростков [1–4].

*Цель работы* — комплексный нейропсихологический и психометрический анализ формирующегося дефекта у детей и подростков с эндогенной психической патологией.

## ГРУППЫ ИСПЫТУЕМЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы дети с выставленными диагнозами расстройств круга шизофрении: шизофрения детский тип, шизотипическое расстройство личности, другие формы шизофрении. Все больные находились на стационарном лечении в 7-м детском отделении ФГБНУ НЦПЗ. Экспериментальная группа (ЭГ) — 74 ребенка (52 мальчика), средний возраст  $11,0 \pm 2,9$  лет. Все больные имели верифицированный врачами диагноз, дефект в когнитивной сфере в ряде случаев приближался к олигофреноподобному типу. Контрольную группу (КГ) составили дети и подростки (64 человека, из них 38 мальчиков), учащиеся московских школ, средний возраст —  $11,1 \pm 3,0$  года. Нейропсихологическое исследование прошли 20 детей ЭГ и 15 детей из КГ. Возраст детей ЭГ от 8 до 14 лет. Возраст детей КГ от 8 до 12 лет. Качественный и количественный анализ собранного материала заключался в выделении критериев оценки полученных психометрических (тест Векслера, детский вариант) и данных нейропсихологического исследования.

Нейропсихологическое исследование проводилось с помощью комплекса нейропсихологических проб А.Р. Лурия — Л.С. Цветковой [5]. Исследовался уровень сформированности познавательной и эмоциональной сферы: различные виды внимания, памяти, восприятия, мышления, двигательная сфера, восприятие и воспроизведение эмоциональных состояний.

Нейропсихологические параметры оценки: дисфункция подкорковых структур, нарушение/функциональная несформированность межполушарного взаимодействия, функциональная несформированность/дисфункция корковых отделов.

Для оценки тяжести нарушения использовалась *трехбалльная* шкала: 0 — нет симптома; 1 — слабо выраженный симптом дисфункции/функциональной несформированности; 2 — сильно выраженный симптом дисфункции/функциональной несформированности. Степень выраженности функциональной несформированности определялась следующим

образом: нет симптома — проба выполнена без ошибок; слабо выраженный симптом — проба выполняется с ошибками, но ребенок исправляет их самостоятельно (с самокоррекцией) при незначительной подсказке или намеке со стороны психолога; сильно выраженный симптом — проба недоступна даже после развернутой подсказки со стороны исследователя.

Параметры нейропсихологической диагностики слабости/дисфункции подкорковых структур: к таким параметрам относились следующие симптомы — быстрая истощаемость, наличие гипер- и гипотонуса, наличие дизартрии, синкинезии, дистонии, нарушение ритма дыхания, гипотонии, неосознаваемые страхи, тревожность, стигмы дизэмбриогенеза, нарушение крупной моторики, снижения объема непосредственного восприятия и воспроизведения вне зависимости от модальности восприятия. Для оценки тяжести нарушения также использовалась *трехбалльная* шкала: 0 — нет ни одного симптома; 1 — наличие 1–2 симптомов; 3 — более двух симптомов. Данные нейропсихологического анализа сопоставлялись с данными функциональной диагностики, в частности, с данными электроэнцефалографии. На основе сопоставления этих данных выдвигался уточненный топический диагноз в плане функциональной недостаточности или дисфункции определенного нейропсихологического фактора и задействованных зон головного мозга.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получены общие данные по материалам патопсихологической диагностики в значительной мере подтверждающие представления о когнитивном дизонтогенезе и его вариантах при эндогенной психической патологии шизофренического круга [1].

Нейропсихологическое исследование выявило диссоциацию формирования ряда психических процессов и их составляющих: произвольного внимания, памяти, восприятия, мышления, двигательной сферы. Результаты нейропсихологического качественного анализа позволили выдвинуть предположение о дефицитарности/слабости определенных корковых и подкорковых отделов головного мозга, т.е. провести топический анализ нарушений, характерных для рассматриваемого этапа формирования дефекта.

На рисунке 1 приведены усредненные данные степени выраженности дисфункции/функциональной несформированности структур головного мозга у детей экспериментальной группы с эндогенной патологией (диагнозы: F20, F20.x, F21) — в сопоставлении с группой детей «относительной нормы» (КГ — контрольная группа).

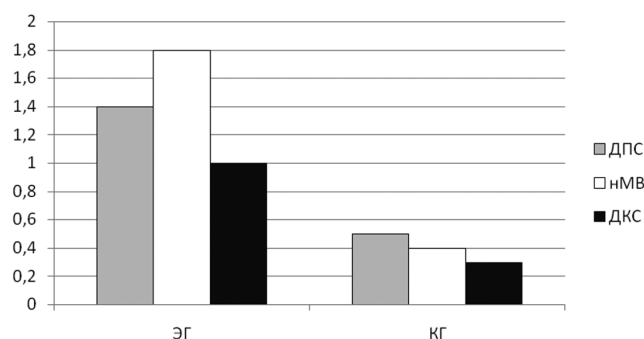


Рис. 1. Усредненные данные степени выраженности дисфункции/функциональной несформированности структур головного мозга у детей экспериментальной и контрольной группы. По оси абсцисс: степень выраженности симптомов функциональной несформированности/дисфункции (в рамках предложенного шкалирования), по оси ординат: ЭГ — экспериментальная группа (диагнозы: F20, F20.x, F21), КГ — контрольная группа. ДПС — дисфункция подкорковых структур; нМВ — несформированность межполушарного взаимодействия; ДКС — дисфункция/недостаточная функциональная сформированность корковых структур

Из рисунка 1 видно, что в группе детей с эндогенной патологией в наибольшей степени выражены симптомы несформированности межполушарного взаимодействия (1,8), и нарушения функционирования подкорковых структур (1,4). В группе детей «относительной нормы» такая несформированность существенно менее выражена (нМВ — 0,4; ДПС — 0,5). Кроме этого, наблюдается иной вектор структурного дисбаланса.

Качественный анализ данных нейропсихологического исследования внутри группы детей с эндогенной патологией (в соотношении с разными диагнозами) и контрольной группы показал картину функциональной несформированности, представленную на рисунке 2.

Из рисунка 2 видно, что наряду с выраженной дисфункцией/функциональной несформированностью межполушарного взаимодействия и подкорковых структур и наличия определенной недостаточности корковых отделов во всех трех клинических подгруппах, наблюдается и определенное различие. В наибольшей степени это различие выражено между подгруппой детей с диагнозом F21 (шизотипическое расстройство личности) и F20 (детская шизофрения). В подгруппе F21: ДПС общ — 29%; нМВ — 22%; ДКС — 22%. В то время как в подгруппе F20: ДПС общ — 38%; нМВ — 35%; ДКС — 40%. По направленности структуры соотношения дисфункций в подгруппе детей с диагнозом F21 и детей КГ в наибольшей степени выражена дисфункция подкорковых структур (F21 — 28%; КГ — 10%), далее межполушарное взаимодействие

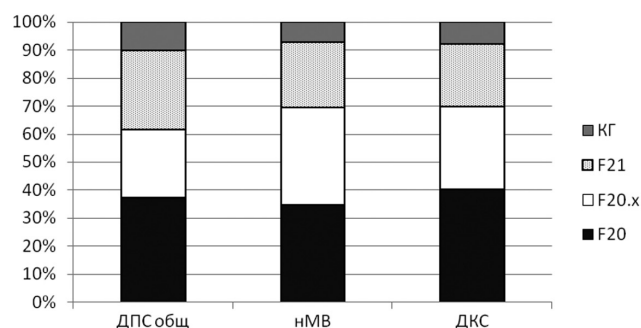


Рис. 2. Усредненные данные степени выраженности дисфункции/функциональной несформированности структур головного мозга у детей экспериментальной и контрольной группы. По оси абсцисс — нормированная степень выраженности симптомов функциональной несформированности/дисфункции для детей с различными диагнозами — F20, F20.x, F21; КГ — вклад контрольной группы детей «относительной нормы». По оси ординат — ДПС общ — дисфункция подкорковых структур; нМВ — несформированность межполушарного взаимодействия; ДКС — дисфункция/недостаточная функциональная сформированность корковых структур

(F21 — 23%; КГ — 8%), затем корковые структуры (F21 — 22%; КГ — 7%). Различие между F21 и КГ заключается в степени выраженности функциональной недостаточности. В подгруппе F20 и F20.x иное распределение дисфункций. Так, в F20 на первом месте дисфункция/функциональная несформированность корковых структур (ДКС — 40%), затем дисфункция подкорковых структур (ДПС общ — 38%), далее несформированность межполушарного взаимодействия (нМВ — 35%). В подгруппе F20.x: на первом месте нМВ — 34%, далее ДКС — 28%, затем ДПС — 24%.

Нейропсихологическое исследование выявило диссоциацию формирования ряда психических процессов и их составляющих в группе детей с эндогенной патологией. Эти данные в целом коррелируют с данными теста Векслера, *оценкой вербального и невербального интеллекта*. Нейропсихологический и психометрический анализ особенностей формирования познавательной сферы, показал, что по функциональному статусу больные представляют собой неоднородную группу. По-видимому, нарушение интеллектуальной деятельности происходит не тотально, а парциально, с постепенным вовлечением различных ее составляющих.

Результаты, полученные в ходе исследования, являются во многом предварительными и требуют верификации и углубленного исследования на более широкой выборке детей, с учетом не только фактора болезни, но и возраста начала заболевания, других клинических показателей.

**ВЫВОДЫ**

1. У детей и подростков ЭГ в нейрокognитивном дефиците имеется выраженная дисфункция подкорковых структур для всех типов интеллекта (высокий, средний, низкий) независимо от диагноза.
2. Обнаружены различия по локализации преимущественных дисфункций (межполушарное взаимодействие, корковые структуры, подкорковые структуры) у больных с разными диагнозами: более грубые нарушения имеются у детей и подростков с F20 и низким уровнем интеллекта по Векслеру, что проявляется в высоких параметрах функциональной несформированности/дисфункции межполушарного взаимодействия и корковых структур и в особенностях направленности структуры соотношения дисфункций.
3. Комплексная нейропсихологическая и психометрическая диагностика когнитивного дефекта при ранней шизофрении у детей и подростков позволяет более тонко определить структуру и особенности когнитивного дефекта при разных формах заболевания.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Зверева Н.В., Казьмина О.Ю., Каримулина Е.Г. Патопсихология детского и юношеского возраста. М.: Издательский центр «Академия»; 2008.
2. Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М.: Изд-во МГУ; 1991.
3. Сергиенко А.А. Нейропсихологический анализ особенностей познавательной сферы у детей с расстройствами шизотипического спектра. Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2013; 13 (1): 32–40.
4. Строгова С.Е., Зверева Н.В., Сергиенко А.А., Симашкова Н.В. Клинико-психологический анализ случая

становления олигофреноподобного дефекта при шизофрении (опыт мультидисциплинарного исследования). Вестник Южно-Уральского государственного университета. 2014; 7 (2): 61–70.

5. Цветкова Л.С. Методика диагностического нейропсихологического обследования детей. М.; 1999.

**REFERENCES**

1. Zvereva N.V., Kazmina O.Ju., Karimulina E.G. Patopsihologiya detskogo i junosheskogo vozrasta [The psychopathology at children and adolescents]. M.: Izdatel'skiy centr "Akademia"; 2008. (in Russian).
2. Kritskaya V.P., Meleshko T.K., Polyakov Ju.F. Patologiya psicheskoy deyatel'nosti pri shizofrenii: motivaciya, obschenie, poznanie [The pathology of mental activity in schizophrenia: motivation, communication, cognition]. M.; Izd-vo MGU; 1991. (in Russian).
3. Sergienko A.A. Nejropsihologicheskij analiz osobennostey poznavatel'noy sfery u detey s rasstrojstvami shizotipicheskogo spektra [Neuropsychological analyses of particulars of cognition sphere of children with shizotypal disorders]. Voprosi psicheskogo zdorov'ya detey i podrostkiv. 2013; 1 (13): 32–40. (in Russian).
4. Strogova S.E., Zvereva N.V., Sergienko A.A., Simashkova N.V. Kliniko-Psihologicheskij analiz sluchaya stanovleniya oligofrenopodobnogo defecta pri shizofrenii (opyt multidisciplinarnogo issledovaniya) [Clinical-psychological analyses the case of nascent oligofrenic defect in schizophrenia (multidisciplinary study)]. Zhurnal "Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta". 2014; 2 (7): 61–70. (in Russian).
5. Cvetkova L.S. Metodika diagnosticheskogo neiropsihologicheskogo obsledovaniya detey [The methodic of diagnostical neuropsychological investigation of children]. M.: RPA; 1999. (in Russian).

**◆ Информация об авторах**

*Сергиенко Алексей Анатольевич* — канд. психол. наук, старший научный сотрудник. Отдел медицинской психологии. ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34. E-mail: aumsan@gmail.com

*Строгова Светлана Евгеньевна* — Младший научный сотрудник. Отдел медицинской психологии. ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34. E-mail: svetkawow@mail.ru

*Зверева Наталья Владимировна* — канд. психол. наук, ведущий научный сотрудник. Отдел медицинской психологии. ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34. E-mail: nwzvereva@mail.ru

*Sergienko Aleksey Anatol'yevich* — PhD, Senior Researcher, Department Of Medical Psychology . Mental Health Research Center. 34, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia. E-mail: aumsan@gmail.com

*Strogova Svetlana Evgen'yevna* — Junior researcher, Department Of Medical Psychology . Mental Health Research Center. 34, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia. E-mail: svetkawow@mail.ru

*Zvereva Natalia Vladimirovna* — PhD, Leading Scientist, Department Of Medical Psychology . Mental Health Research Center. 34, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia. E-mail: nwzvereva@mail.ru



## ОСНОВНЫЕ ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФЕДЕРАЛЬНОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО (ОНКОЛОГИЧЕСКОГО) УЧРЕЖДЕНИЯ КАК СТРУКТУРНОЙ ЕДИНИЦЫ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© А. П. Карицкий

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

**Резюме.** Анализ экономики здравоохранения в последнее время востребован и актуален в силу становящейся все более насущной необходимости в реструктуризации и выборе приоритетов в этом пограничном разделе медицины. В статье на примере ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ рассматриваются сильные и слабые стороны моделей систем здравоохранения, в том числе и в варианте так называемой переходной экономики. В настоящее время НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова можно назвать учреждением национальной системы здравоохранения с государственным регулированием программ всеобщего обязательного медицинского страхования. В этой модели здравоохранения государство обязывает работодателей и самих граждан отчислять часть доходов на медицинскую страховку, а производителей медицинских услуг обеспечить население медицинской помощью, в том числе и при посредничестве страховых организаций в рамках ОМС. Внедрение данной модели позволило обеспечить граждан полноценной медицинской помощью при выраженном сокращении затрат (до 8–12 % валового внутреннего продукта). В большинстве медицинских учреждений медицинская помощь «бесплатная», следовательно, чтобы поддержать рыночное равновесие при увеличении спроса на услугу, вводятся «листы ожидания», лечению подвергаются больные с «приоритетными» заболеваниями, часто появляются жалобы на недружелюбное отношение к пациентам. Идеальная же система здравоохранения должна предоставлять медицинские услуги в неограниченном объеме без страховых взносов, вычетов или долевого участия при полной свободе выбора врача. Общей проблемой для всех систем, затрагивающей в немалой степени и функционирование онкологических учреждений, является неопределенность роли государства и вовлечения каждого из участников (государство, страховые компании, поставщики медицинских услуг) в реализацию различных потенциальных функций и задач здравоохранения.

**Ключевые слова:** НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова; здравоохранение; модели здравоохранения; экономика здравоохранения.

## MAIN IMPROVEMENT ORGANIZATIONS OF FEDERAL SPECIALIZED (ONCOLOGIC) INSTITUTE AS A UNIT OF HEALTH SYSTEM

© A. P. Karitsky

N. N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** Recently economic analysis of health care is demanded and actual due to becoming more and more urgent need for restructuring and a choice of priorities for this boundary section of medicine. In the article are considered strong and weaknesses of health system models, including in option of a so-called transitional economy on the example of federal N. N. Petrov Research Institute of Oncology. Now the N. N. Petrov Research Institute of Oncology can call establishment of national health system with state regulation of programs of general obligatory medical insurance. In this model of health care the state obliges employers and citizens to deduct part of the income on the health insurance, and producers of medical services to provide the population with medical care, including with mediation of insurance companies within obligatory medical insurance. Introduction of this model allowed to provide citizens with full medical care at the expressed reduction of expenses (to 8–12 % of gross domestic product). In the majority of medical institutions medical care is “free”, therefore, to maintain market balance at increase in demand for service, “waiting lists” are entered, patients with “priority” diseases are exposed to treatment, often there are complaints to the unfriendly attitude towards patients. The ideal health system has to provide medical services in unlimited volume without insurance premiums, deductions

or individual share at a full freedom of choice of the doctor. Common problem for all systems, mentioning in no small measure functioning of oncologic establishments, is uncertainty of a state role and involvement of each of participants (the state, insurance companies, suppliers of medical services) in realization of various potential functions and problems of health care.

**Key words:** N.N. Petrov Research Institute of Oncology; health care; health system models; health care economy.

Здравоохранение — это отрасль деятельности государства, задачей которой, в первую очередь, является организация и обеспечение доступного медицинского обслуживания населения ради сохранения и повышения уровня здоровья жителей страны [4]. Оценивая различные модели систем здравоохранения, следует, прежде всего, принимать во внимание особенности экономики здравоохранения и, соответственно, изучать экономические и организационные отношения, возникающие между людьми и отдельными государственными и негосударственными структурами в процессе осуществления профессиональной медицинской деятельности и достижения ее основных целей. Для лучшего понимания проблемы следует сначала познакомиться с используемой при этом терминологией.

Простая экономическая модель включает в себя три основные составляющие, а именно: спрос, предложение и цену. Рыночную экономику можно рассматривать как бесконечное взаимодействие спроса и предложения, где предложение отражает количество товаров, которое продавцы готовы представить к продаже по данной цене в данное время [3].

На рисунке 1 показано, что кривая спроса убывает в силу того, что при снижении цен приобретает большее количество товара (а), в то время как кривая предложения может возрасти, поскольку предоставляющие товар охотнее будут его продавать по высоким ценам (б). Точка пересечения этих параметров называется *равновесной ценой* и представляет собой цену, при которой спрос равен предложению.

На изменение спроса в сфере здравоохранения влияют такие не ценовые, но важные факторы, как демографические изменения в структуре населения, уровень его доходов, появление воспроизведенных лекарственных средств (дженериков) с меньшей стоимостью, экономическая политика правительства, определенная «мода» на медицинские услуги (пластические операции) и т. д.

Предложение — это то количество товара, которое может дать производитель по определенной цене за определенный период времени. Закон предложения — экономический закон, согласно которому величина предложения товара на рынке увеличивается при прочих равных условиях (издержки производства, инфляционные ожидания, качество товара) с ростом его цены.

На предложение оказывают влияние совершенствование медицинского оборудования и техники, появление новых медицинских услуг, увеличение числа медицинских работников и т. д., что в совокупности приводит к формированию законов рыночного ценообразования, схематически представленных на рисунке 2.

Рыночные отношения в здравоохранении также подчиняются этим законам [5]. Спрос в экономике здравоохранения — это то количество медицинских услуг, которое желает и может приобрести пациент по определенной цене. При снижении цены на услуги пациент, как правило, хочет приобрести больше услуг — спрос увеличивается. Закон спроса означает то, что по низкой цене покупатели готовы приобрести больше товара, чем по высокой.

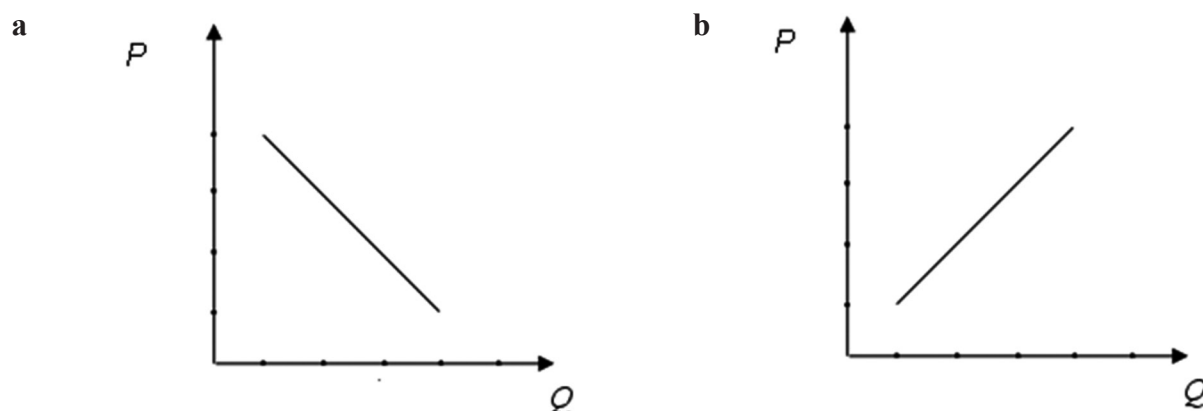


Рис. 1. Графики спроса (а) и предложения (б): P (price) — цена, Q (quantity) — количество товара [3]

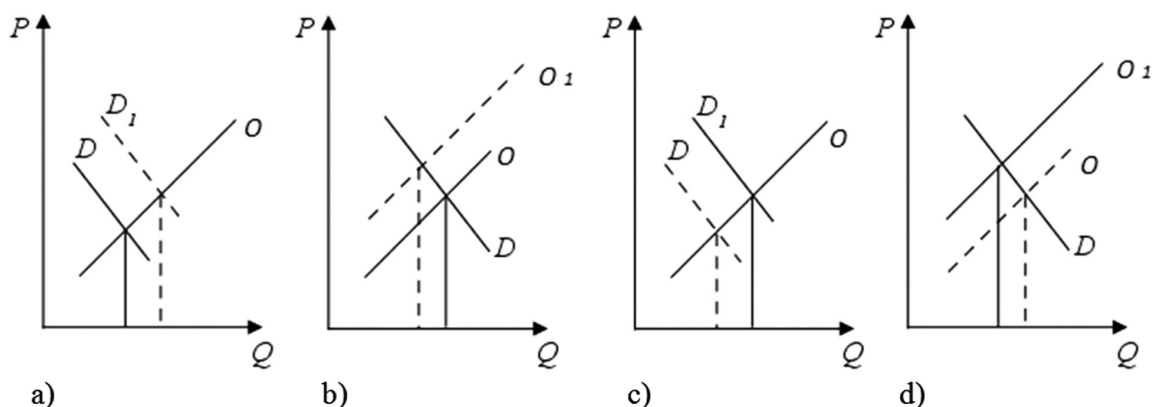


Рис. 2. Точка равновесия спроса и предложения:  $D$  (demand) — спрос,  $O$  (offer) — предложение,  $D, D_1$  — спрос до и после изменения;  $O, O_1$  — предложение до и после изменения. Увеличение спроса ведет к росту цены и расширению предложения (a); уменьшение предложения ведет к повышению цены и сокращению спроса (b); уменьшение спроса ведет к падению цены и сокращению предложения (c); увеличение предложения ведет к падению цены и расширению спроса (d) [3]

Этот экономический закон используется и с целью реструктуризации и выбора приоритетов в сфере здравоохранения. Переход на рыночные отношения, несомненно, сказывается на экономике здравоохранения. Государство оказывается неспособным полностью обеспечить финансирование здравоохранения, что ставит его на «коммерческие рельсы», т. е. приводит к коммерциализации охраны здоровья населения [2].

Система здравоохранения в каждой стране — это следствие совокупного воздействия конкретных условий, национального характера, экономики, культуры и политики страны, которые не могут быть универсальны и в силу этого разнообразны. Экстраполяция одной системы из страны в страну невозможна без учета этих факторов, однако преобладание определенных черт и факторов имеет место.

Существующие в мире модели здравоохранения различаются степенью вмешательства государства, источниками финансирования, формой собственности производителей медицинских услуг, широтой охвата населения программами государственной поддержки. Используя перечисленные принципы, можно выделить три экономические формы организации здравоохранения: *государственную* (модель Семашко или Бевериджа), *муниципальную* (система Бисмарка) и *частную* (рыночную, предпринимательскую). Некоторые авторы выделяют, помимо основных, еще и промежуточные (в том смысле, что они используют отдельные элементы основных) модели, например, «южную» (Греция, Португалия и др.), «скандинавскую» (социал-демократическую), либеральную, консервативную корпоративную (Япония) и др. [1, 2, 5].

Основателем государственной системы здравоохранения в России по праву можно считать Николая Семашко, который в начале XX века сформулировал основные принципы данной модели: единая организация и централизация системы здравоохранения; равная доступность здравоохранения для всех граждан; первоочередное внимание детству и материнству; единство профилактики и лечения; ликвидация социальных основ болезней; привлечение общественности к делу здравоохранения. Принципы советской системы Н. А. Семашко переняли многие страны. За рубежом система государственного (национального) здравоохранения получила название по имени лорда Бевериджа, который в 1942 г. провозгласил основные параметры системы: «богатый платит за бедного, здоровый — за больного». По сей день этот принцип используется в национальной системе здравоохранения Великобритании, России и других стран.

Государственная система здравоохранения ориентирована на централизованный механизм формирования отрасли, развитие лечебной сети осуществляется в соответствии с государственными нормативами по штатам и заработной плате; лекарственное обеспечение организовывается на основе госзаказа и фондового снабжения. Все медицинские услуги финансирует государство (принцип «единого плательщика»). Оно руководит оказанием медицинской помощи и оплачивает ее. Правительство разрабатывает общий бюджет на нужды здравоохранения.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» является учреждением, относящимся к государственной системе здра-

воохранения, управленческой структурой которой является Министерство здравоохранения РФ. Как и все государственные учреждения, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова — это юридическое лицо, осуществляющее свою деятельность в соответствии с актами законодательства РФ и нормативными правовыми актами Минздрава РФ.

Четкая централизованная система управления здравоохранением существовала до 90-х гг. прошлого века. В начале 90-х гг. с децентрализацией власти появилась необходимость в фундаментальном реформировании (возможно, полной перестройке) данной экономической модели охраны здоровья. Актуальными стали вопросы о приоритетах в сфере здравоохранения, источниках финансирования и о рыночном равновесии с целью достижения экономической формулы «предложение равно спросу».

На первый план в новых рыночных отношениях вышли такие недостатки бюджетной модели, как ослабленное стимулирование развития диагностики и лечения онкологических заболеваний, медленный рост качества оказания медицинской помощи, использование методик на основе старых медицинских технологий, нормирование медицинских услуг, ограничение свободы выбора врача пациентом. Предпосылками реформирования национальной системы здравоохранения стали рост затрат на систему здравоохранения, порождающих дефицит бюджета, увеличение налогового бремени, создание очередей на госпитализацию («листы ожидания»), нормирование услуг в сфере медицинской помощи, развитие рыночных отношений (рыночные цены, свобода выбора потребителя, конкуренция).

На смену четкой бюджетной модели пришли кратко упоминавшиеся выше «промежуточные» системы охраны здоровья граждан. Исторически, одной из первых систем государственного медицинского страхования была немецкая, введенная в Германии канцлером Отто Бисмарком. Названная в его честь, она представляла собой закон о страховании рабочих по случаю болезни, от несчастных случаев, по инвалидности и старости. В России принцип «здоровье — капитал» использовался в 20-е гг. XX в. в заводской медицине и был направлен на повышение роста производительности труда и снижение экономических потерь (трудопотерь).

Причинами появления страховой медицины можно считать неопределенность в организации медицинской помощи, т.е. невозможность четкого планирования расходов семей на здравоохранение и непредсказуемость затрат (что в особенности ка-

сается онкологической помощи). Финансирование при такой системе осуществляется из различных источников: это и государственные средства за счет налогообложения, и средства обязательного медицинского страхования (ОМС), а также средства добровольного медицинского страхования (ДМС), и личные средства граждан. Долевой размер источников финансирования контролируется государством. Эти взносы, как правило, являются разновидностью налога на зарплату и выплачиваются в соответствующий фонд<sup>1</sup>. Нормирование медицинских услуг и длинные очереди являются недостатком подобной социально-страховой модели здравоохранения.

Экономическая нестабильность способствовала появлению в сознании людей утверждения, что получение качественной медицинской помощи стало их частной проблемой. Соответственно, одним из вариантов моделей здравоохранения стала предпринимательская или частная система, преимуществами которой являются высококвалифицированная медицинская помощь, отлаженная система подготовки медицинских кадров, скоординированная методология научных исследований и т.д. К недостаткам такой системы следует отнести принцип «гонорар—услуга», что приводит к неадекватному назначению медицинских процедур и лекарственных средств, значительному разбросу стоимости в разных учреждениях, причем рост уровня затрат на здравоохранение не всегда соответствует росту качества медицинских услуг. Чистая предпринимательская модель вызывает недовольство населения и, как правило, приводит к реорганизационным мероприятиям с введением системы страхования.

В настоящее время в России используются как государственная, так и частная модели страхования граждан. Существует перечень медицинских услуг, которые финансирует государство, а дополнительные медицинские услуги больные оплачивают самостоятельно или покрывают расходы полисами добровольного медицинского страхования.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова осуществляет свою деятельность, используя несколько моделей здравоохранения: государственное здравоохранение (высокотехнологичная медицинская помощь — ВМП, бюджетное финансирование), страховую (территориальный фонд ОМС, добровольное медицинское страхование) и внебюджетную деятельность (платные медицинские услуги).

<sup>1</sup> Об организации страхового дела в Российской Федерации. Федеральный закон от 27.11.1992 г. № 4015-1-ФЗ (ред. от 21.07.2005) // Материалы информационно-правовой системы «Консультант+».

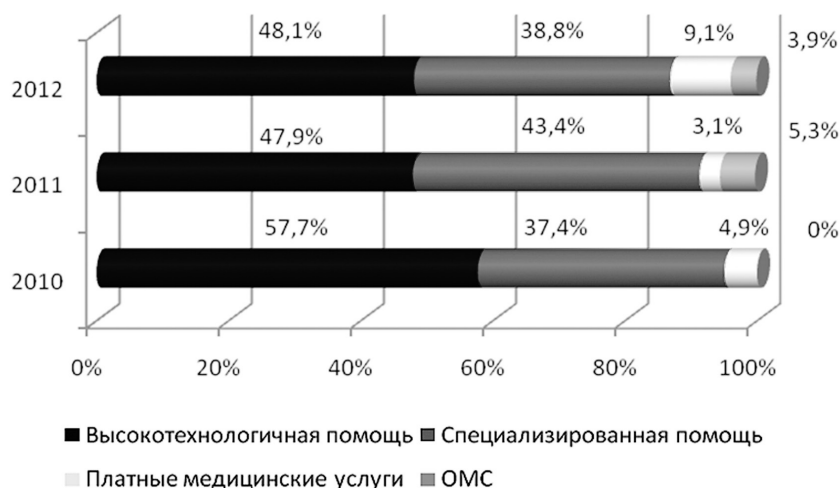


Рис. 3. Виды медицинской помощи, дифференцированные по используемым моделям

За недавние три года около половины пациентов, лечившихся в Институте, получили высокотехнологичную медицинскую помощь (рис. 3), которая оказывалась за счет средств федерального бюджета на основании государственного задания, формируемого Министерством здравоохранения России в соответствии с потребностями, заявленными региональными органами управления здравоохранения. В конце каждого года регионы представляли в Министерство здравоохранения РФ заявки о необходимом количестве квот для оказания ВМП больным в предстоящем году. Медицинские центры, оказывающие высокотехнологичную помощь, в свою очередь, представляют в Министерство здравоохранения РФ информацию о технологических возможностях учреждений по количеству приема пациентов.

Специализированную медицинскую помощь третьего уровня по перечню, утвержденному Правительством РФ, получили около 40% пациентов. Платными услугами воспользовались около 10% больных, причем на рисунке 3 хорошо видно увеличение доли таких пациентов в 2 раза по сравнению с 2010 г. и в 3 раза — по сравнению с 2011 г.

С 1 января 2011 г. вступил в силу закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации», который учитывает недостатки предыдущего закона «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации» (принят 28 июня 1991 года № 1499-1). Закон предусматривает включение в базовую программу обязательного медицинского страхования с 2015 г. высокотехнологичной медицинской помощи<sup>2</sup>. Начиная с 2011 г., лечение по полису ОМС в Институте получили 4–5% больных (рис. 3), и доля подобных пациентов продолжает увеличиваться.

В таблице 1 показана этапность переходной экономики на примере НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с учетом возможных перспектив развития этой модели.

Основой для существования современной системы здравоохранения в России является целый

<sup>2</sup> Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации. Федеральный закон Российской Федерации от 29.11.2010 г. N 326-ФЗ // Материалы информационно-правовой системы «Консультант+».

Таблица 1

Этапы перехода НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова от государственной к рыночной социальной и социально-страховой экономике

| Тип модели                 | Вчера<br>(государственная)              | Сегодня<br>(переходная)                                            | Завтра                                                           |                                                                                    |
|----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                         |                                                                    | рыночная                                                         | страховая                                                                          |
| Принцип                    | Медицинская услуга — общественное благо | Медицинская услуга — затраты, необходимые для поддержания здоровья | Медицинская услуга — товар, который может быть куплен или продан | Медицинская услуга — общественное благо, которое должно контролировать государство |
| Принадлежность предприятия | Государственная собственность           | Государственная собственность                                      | Многообразие форм собственности (государственная, частная)       | Государственная собственность                                                      |

Таблица 1 (Продолжение)

| Тип модели                                                | Вчера<br>(государственная)                                                                                        | Сегодня<br>(переходная)                                                                                                                                                                                                                                                                   | Завтра                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | рыночная                                                                                                                                                                                                                                                                      | страховая                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Источник финансирования                                   | Государственный бюджет                                                                                            | Государственный бюджет, ОМС, ДМС, личные средства                                                                                                                                                                                                                                         | Частное страхование, личные средства, социальные программы                                                                                                                                                                                                                    | ОМС, ДМС, государственный бюджет, личные средства, общественные фонды                                                                                                                                                                                                     |
| Контроль за эффективностью расходования средств           | Государство в лице Министерства здравоохранения                                                                   | Государство в лице Министерства здравоохранения, частные и государственные страховщики                                                                                                                                                                                                    | Частные страховщики                                                                                                                                                                                                                                                           | Государство, частные и государственные страховщики                                                                                                                                                                                                                        |
| Распределение ресурсов                                    | Централизованное распределение всех ресурсов здравоохранения                                                      | Централизованное распределение всех ресурсов здравоохранения, участие предприятия в распределении доходов                                                                                                                                                                                 | Цивилизованные рыночные отношения с сохранением государственного регулирования и централизованной директивной системы планирования деятельности государственных учреждений здравоохранения в виде государственного задания и субсидий                                         | Централизованное распределение всех ресурсов здравоохранения, участие предприятия в распределении доходов                                                                                                                                                                 |
| Планирование деятельности                                 | Централизованная директивная система планирования деятельности                                                    | Сочетание централизованной директивной системы планирования деятельности в виде государственного задания (ВМП) и субсидий, расширение права на оказание платных медицинских услуг, создание условий для рыночной конкуренции между субъектами хозяйствования различных форм собственности | Свободное предпринимательство с использованием индикативного планирования с сохранением государственного регулирования и централизованной директивной системы планирования деятельности государственных учреждений здравоохранения в виде государственного задания и субсидий | Сочетание централизованной директивной системы планирования с расширением права на оказание платных медицинских услуг, создания условий для рыночной конкуренции между субъектами хозяйствования различных форм собственности с использованием индикативного планирования |
| Ценообразование и регулирование цен на медицинские услуги | Централизованная система установления фиксированных цен (тарифов) на государственные и платные медицинские услуги | Централизованная система установления фиксированных цен (тарифов) на государственные медицинские услуги. Либерализация цен на платные медицинские услуги                                                                                                                                  | Свободное формирование цен на основе спроса и предложения с сохранением государственного регулирования и централизованной директивной системы планирования деятельности государственных учреждений здравоохранения в виде государственного задания и субсидий                 | Централизованная система установления фиксированных цен (тарифов) на государственные медицинские услуги. Либерализация цен на платные медицинские услуги                                                                                                                  |
| Доступность медицинского обслуживания                     | Всеобщая доступность                                                                                              | Всеобщая доступность                                                                                                                                                                                                                                                                      | Зависит от платежеспособности пациентов, социальные программы                                                                                                                                                                                                                 | Программы ОМС                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Использование новых технологий                            | Отсутствие стимулирующих факторов, замедленное внедрение новых технологий                                         | Спрос порождает предложение (спрос на разнообразные медицинские услуги стимулирует внедрение новых технологий)                                                                                                                                                                            | Большие инвестиции вкладываются в научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы                                                                                                                                                                   | Спрос порождает предложение (спрос на разнообразные медицинские услуги стимулирует внедрение новых технологий)                                                                                                                                                            |
| Права потребителей медицинских услуг                      | Отсутствие прав у потребителя медицинских услуг в выборе врача и учреждения                                       | Свободный выбор врача и учреждения                                                                                                                                                                                                                                                        | Свободный выбор врача и учреждения                                                                                                                                                                                                                                            | Расширение прав потребителя медицинских услуг в выборе врача и учреждения здравоохранения                                                                                                                                                                                 |

ряд законодательных актов.<sup>3,4,5</sup> Сегодня в Основах законодательства Российской Федерации об охране здоровья рассматриваются три модели систем здравоохранения. Статья 12 «Основ» гласит, что «к государственной системе здравоохранения относятся Министерство здравоохранения Российской Федерации, министерства здравоохранения республик в составе Российской Федерации, органы управления здравоохранением автономной области, автономных округов, краев, областей, городов Москвы и Санкт-Петербурга, Российская академия медицинских наук, Государственный комитет санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации, которые в пределах своей компетенции планируют и осуществляют меры по реализации государственной политики Российской Федерации, выполнению программ в области здравоохранения и по развитию медицинской науки. К государственной системе здравоохранения также относятся находящиеся в государственной собственности и подчиненные органам управления государственной системы здравоохранения лечебно-профилактические и научно-исследовательские учреждения, образовательные учреждения, фармацевтические предприятия и организации, аптечные учреждения, санитарно-профилактические учреждения, учреждения судебно-медицинской экспертизы, службы материально-технического обеспечения, предприятия по производству медицинских препаратов и медицинской техники и иные предприятия, учреждения и организации». Финансирование осуществляется из государственного бюджета.

В Статье 13 отмечается: «К муниципальной системе здравоохранения относятся муниципальные органы управления здравоохранением и находящиеся в муниципальной собственности лечебно-профилактические и научно-исследовательские учреждения, фармацевтические предприятия и ор-

ганизации, аптечные учреждения, учреждения судебно-медицинской экспертизы, образовательные учреждения, которые являются юридическими лицами и осуществляют свою деятельность в соответствии с настоящими Основами, другими актами законодательства Российской Федерации, республик в составе Российской Федерации, правовыми актами автономной области, автономных округов, краев, областей, городов Москвы и Санкт-Петербурга, нормативными актами Министерства здравоохранения Российской Федерации, министерств здравоохранения республик в составе Российской Федерации и органов местного самоуправления. Финансирование деятельности предприятий, учреждений и организаций муниципальной системы здравоохранения осуществляется за счет средств бюджетов всех уровней, целевых фондов, предназначенных для охраны здоровья граждан, и иных источников, не запрещенных законодательством Российской Федерации».

Наконец, в Статье 14 говорится: «К частной системе здравоохранения относятся лечебно-профилактические и аптечные учреждения, имущество которых находится в частной собственности, а также лица, занимающиеся частной медицинской практикой и частной фармацевтической деятельностью. Деятельность учреждений частной системы здравоохранения осуществляется в соответствии с настоящими Основами, другими актами законодательства Российской Федерации, республик в составе Российской Федерации, правовыми актами автономной области, автономных округов, краев, областей, городов Москвы и Санкт-Петербурга, нормативными актами Министерства здравоохранения Российской Федерации, министерств здравоохранения республик в составе Российской Федерации и органов местного самоуправления».

Совершенствование нормативно-правовой базы создает предпосылки для развития здравоохранения. Закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.2010 № 326-ФЗ вводит в обращение понятия субъектов и участников ОМС, приводит принципы распределения финансовых потоков, дает трактовку новой формы хозяйственных отношений «государственный заказ», описывает единые правила страхования на всей территории страны и т. д.<sup>6</sup>

В настоящее время НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова можно назвать учреждением национальной системы здравоохранения с государственным регулированием программ всеобщего обязательного ме-

<sup>3</sup> Конституция Российской Федерации. Принята всенародным голосованием 12.12.1993. Действующая редакция (на 1.1.2009) — В редакции указов Президента РФ № 20 от 9 января 1996 г., № 173 от 10 февраля 1996 г., № 679 от 9 июня 2001 г., № 841 от 25 июля 2003 г., Федеральных конституционных законов № 1-ФКЗ от 25 марта 2004 г., № 6-ФКЗ от 14 октября 2005, № 2-ФКЗ от 12 июля 2006, № 6-ФКЗ от 30 декабря 2006, № 5-ФКЗ от 21 июля 2007, Законов РФ о поправке к Конституции РФ № 6-ФКЗ от 30 декабря 2008 и № 7-ФКЗ от 30 декабря 2008 // Материалы информационно-правовой системы «Консультант+».

<sup>4</sup> О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета. Приказ Минздравсоцразвития России № 1248н от 31 декабря 2010 г. // Материалы информационно-правовой системы «Консультант+».

<sup>5</sup> Основы Законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ // Материалы информационно-правовой системы «Консультант+».

<sup>6</sup> Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации. Федеральный закон Российской Федерации от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ // Материалы информационно-правовой системы «Консультант+».

дицинского страхования. В этой модели здравоохранения государство обязывает работодателей и самих граждан отчислять часть доходов на медицинскую страховку, а производителей медицинских услуг обеспечить население медицинской помощью, в том числе и при посредничестве страховых организаций в рамках ОМС [6]. Внедрение данной модели позволило обеспечить граждан полноценной медицинской помощью при выраженном сокращении затрат (до 8–12 % валового внутреннего продукта).

В большинстве медицинских учреждений медицинская помощь «бесплатная», следовательно, чтобы поддержать рыночное равновесие при увеличении спроса на услугу, вводятся «листы ожидания», лечению подвергаются больные с «приоритетными» заболеваниями, часто появляются жалобы на недружелюбное отношение к пациентам. Идеальная же система здравоохранения должна предоставлять медицинские услуги в неограниченном объеме без страховых взносов, вычетов или долевого участия при полной свободе выбора врача [6].

На наш взгляд, сегодня к основным тенденциям развития мирового здравоохранения и принципам его модернизации можно отнести следующие:

1. Хозяйственный механизм организации должен сочетать в себе бюджетное финансирование, использование страховых взносов, перевод отдельных видов медицинской помощи на платную основу.
2. Роль государства в сохранении экономической стабильности, регулировании рынка должна возрасти. Государство должно отвечать за оптимальное распределение ресурсов для удовлетворения спроса.
3. Экономически выгодными становятся скрининговые обследования, основанные на выявлении заболевания в начальных стадиях, при которых уровень расходов на лечение и уровень инвалидизации значительно снижаются.
4. Предоставление социальной защиты, льгот определенным слоям населения по пользованию медицинскими услугами должно реализовываться бесплатно за счет бюджетного финансирования.
5. Насущной задачей является совершенствование тарифной политики.
6. Интеграция лечебных учреждений в единую систему с четкой маршрутизацией пациентов и возможностью поэтапного лечения представляется весьма значимой и оправданной.

7. Сочетание нескольких моделей здравоохранения, возможно, приведет к созданию универсальной модели для России.

Каким путем «пойдет» НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и будет ли использоваться бюджетно-страховая или бюджетно-рыночная модель покажет время.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасименко Н.И. Реформа здравоохранения: некоторые итоги и перспективы. Экономика здравоохранения. 1997; 1: 250.
2. Кичанов Н.Б. Реформирование здравоохранения. М.: ГРАНТЪ, 2000; 350.
3. Липсиц И.В. Экономика. М.: Вита-Пресс, 2006; 320.
4. Лисицын Ю.П. История медицины: краткий курс. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010; 304.
5. Поляков И.В., Зеленская Т.М., Ромашов П.Г., Пивоварова Н.А. Экономика здравоохранения в системе рыночных отношений: учеб. пособие. СПб., 1997; 247.
6. Таранова А.М. Актуальные вопросы организации обязательного медицинского страхования. М.: Федеральный фонд ОМС, 2000; 250.

## REFERENCES

1. Gerasimenko N.I. Reforma zdravookhraneniya: nekotorye itogi i perspektivy. [Healthcare system reform: summing up and planning prospects]. Ekonomika zdravookhraneniya. 1997; 1: 250. (in Russian).
2. Kichanov N.B. Reformirovanie zdravookhraneniya. [Healthcare system reform]. M.: GRANT, 2000; 350. (in Russian).
3. Lipsits I.V. Ekonomika. [Economics]. M.: Vita-Press, 2006; 320. (in Russian).
4. Lisitsyn Yu.P. Istoriya meditsiny: kratkiy kurs. [History of medicine: short manual]. M.: GEOTAR Media, 2010; 304. (in Russian).
5. Polyakov I.V., Zelenskaya T.M., Romashov P.G., Pivovarova N.A. Ekonomika zdravookhraneniya v sisteme rynochnykh otnosheniy: ucheb. posobie. [Economics of healthcare in market relationship system: a textbook]. SPb, 1997; 247. (in Russian).
6. Taranova A.M. Aktual'nye voprosy organizatsii obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya. [Actual issues of obligatory medical insurance organization]. M.: Federal'nyy fond OMS, 2000; 250. (in Russian).

### ◆ Информация об авторе

Карицкий Андрей Петрович — канд. мед. наук, главный врач ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Karitsky Andrey Petrovich — MD, Head of N.N. Research Institute of Oncology. N.N. Petrov Oncology Research Institute. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.



## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ДВУХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ТОТАЛЬНОГО ПОЛИПОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ

© Е.А. Сальникова<sup>1</sup>, С.С. Озеров<sup>1</sup>, И.В. Захаров<sup>1</sup>, Д.С. Абрамов<sup>1</sup>, А.Н. Казакова<sup>1</sup>, М.В. Тихонова<sup>1</sup>, Н.И. Поспехова<sup>2</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>, Д.В. Литвинов<sup>1</sup>, И.Д. Бородина<sup>1</sup>, Э.В. Кумирова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, Москва

**Резюме.** *Цель публикации:* презентация редкого клинического наблюдения из собственной практики. *Основные положения:* сочетание опухолей головного мозга и полипоза кишечника чаще всего в литературе описывается как синдром Турко. Синдром Турко — это генетическое заболевание с различными клиническими проявлениями. Это редкий синдром (описано немногим более 150 случаев), в связи с чем стандартизация подходов в диагностике и лечении в настоящее время не определена. Мы приводим клинический случай проявления данного синдрома из нашей практики. *Клиническое наблюдение:* пациент мужского пола, с рождения на коже отмечаются множественные пятна цвета «кофе с молоком». В возрасте 14 лет, по данным магнитно-резонансной томографии, выявлены множественные образования головного мозга, гистологически верифицированы две различные опухоли головного мозга (одна из которых является доброкачественной (пилоидная астроцитомой), другая — злокачественной (анapластическая эпендимомой)) и тотальный аденоматозный полипоз толстой кишки. В настоящее время синдромальная патология не верифицирована. Проводится полихимиотерапия по одному из протоколов для лечения опухолей центральной нервной системы. Планируется проведение дополнительных исследований, направленных на уточнение генетического дефекта, с целью возможной оптимизации проводимой терапии (модификация схемы полихимиотерапии, использование опции лучевой терапии, применение таргетной терапии). *Выводы:* результаты комплексного обследования с применением современных методик молекулярной биологии и цитогенетики влияют на прогноз заболевания и выбор тактики ведения пациента.

**Ключевые слова:** синдром Турко; множественные опухоли головного мозга; семейный аденоматозный полипоз; химиотерапия; дети.

## THE RARE CASE OF A COMBINATION TWO BRAIN TUMORS WITH TOTAL COLON POLYPOSIS

© E.A. Salnikova<sup>1</sup>, S.S. Ozerov<sup>1</sup>, I.V. Zakharov<sup>1</sup>, D.S. Abramov<sup>1</sup>, A.N. Kazakova<sup>1</sup>, M.V. Tikhonova<sup>1</sup>, N.I. Pospekhova<sup>2</sup>, G.A. Novichkova<sup>1</sup>, D.V. Litvinov<sup>1</sup>, I.D. Borodina<sup>1</sup>, E.V. Kumirova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dm. Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

<sup>2</sup>State research center of coloproctology named after A. N. Ryzhikh. Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Abstract.** *Objectives of publication:* Presentation of a rare clinical observation from our own practice. *Key points:* The combination of brain tumors and colon polyposis often described in the literature as a syndrome Turcot. Turcot's syndrome is a genetic disease with different clinical manifestations. This is a rare syndrome (a little more than 150 cases are described), and therefore, the standardization of approaches to diagnosis and treatment is not currently defined. We present the clinical case of manifestations of the Turcot's syndrome of our practice. *Clinical observation:* Male patients, from birth to the skin marked multiple cafe-au-lait spots. At age 14 years, according to a magnetic resonance imaging multiple brain tumors are revealed, two different histologically tumor brains (one of which is benign (pilocytic astrocytoma), the other is malignant (anaplastic ependymoma)) and total colon adenomatous polyposis were diagnosed. Currently, syndromic

pathology is not verified. Receives one of polychemotherapy protocols for treating tumors of the central nervous system. It is planned to conduct additional studies aimed at clarifying the genetic defect, with a view to a possible optimization of the therapy (modification of the plane of polychemotherapy, use of an option of radiation therapy, use of a target therapy). *Conclusions:* The results of a comprehensive survey of the use of modern techniques of molecular biology and cytogenetics affect the prognosis of the disease and treatment strategy.

**Key words:** Turcot's syndrome; multiple brain tumors; familial adenomatous polyposis; chemotherapy; children.

В 1959 г. Jacques Turcot описал два случая сочетания полипоза толстой кишки с опухолью головного мозга у брата и сестры [23, 28]. В первом случае полипоз и аденокарцинома сигмовидной кишки сочетались с медуллобластомой, во втором — с глиобластомой и аденомой гипофиза. Три года спустя сочетание первичных опухолей мозга и колоректального полипоза было названо синдромом Тюрко (Turcot's syndrome), а также был предположен аутосомно-рецессивный характер наследования заболевания [24]. Ретроспективно было найдено сообщение Crail, опубликованное на 10 лет раньше первого описания J. Turcot, с описанием случая аденоматозного полипоза толстого кишечника, медуллобластомы стволовой локализации и папиллярной аденокарциномы щитовидной железы у 24-летнего мужчины [7].

Сейчас в литературе опубликовано более 150 случаев больных с синдромом Тюрко [9, 18]. Это неоднородная группа пациентов, имеющая как различные клинические проявления заболевания, так и разные генетические изменения.

## СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М., 14 лет. С рождения на коже отмечаются множественные пятна цвета «кофе с молоком». Семейный анамнез: лейкоз у бабушки по материнской линии, рак шейки матки у матери в молодом возрасте (28 лет). Болен с августа 2014 г., когда появились головные боли, в последующем присоединились рвота,

слабость. В общем анализе крови выявлена анемия (гемоглобин — 99 г/л). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга без и с контрастным усилением (КУ) выявлены множественные образования правого полушария головного мозга, накапливающие контрастное вещество (КВ) (рис. 1).

В сентябре 2014 года выполнена первая операция: удаление опухоли теменно-затылочной области справа. Гистологическое заключение: анапластическая эпендимома (АЭ). По данным МРТ (2-е сутки после оперативного вмешательства) в области правого зрительного бугра определяется многоузловое кистозно-солидное образование с четкими ровными контурами общим размером  $36 \times 30 \times 40$  мм, накапливает КВ выражено диффузно в передних отделах в виде округлой зоны размером  $23 \times 24 \times 23$  мм (остаточная опухоль) (рис. 2).

В октябре 2014 года выполнена вторая операция: удаление новообразования лентиккулярного ядра справа. Гистологический диагноз: пилоидная астроцитомы (ПА).

Гистологические материалы обеих операций пересмотрены в референс-лабораториях, верифицировано наличие у пациента двух разных вариантов опухолей: пилоидной астроцитомы и анапластической эпендимомы.

В конце октября 2014 года ребенок был госпитализирован в ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева для дообследования и лечения. При осмотре

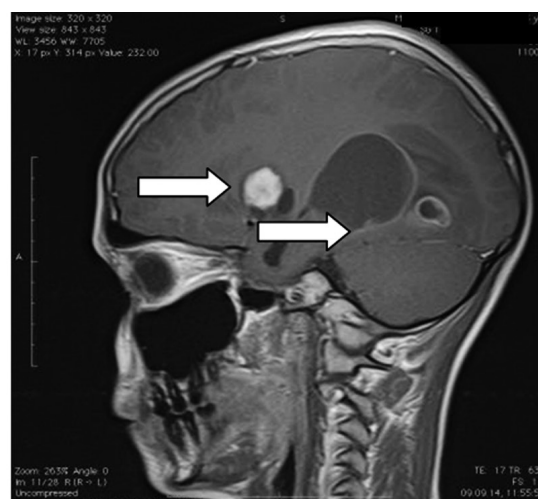


Рис. 1. Инициальная МРТ головного мозга

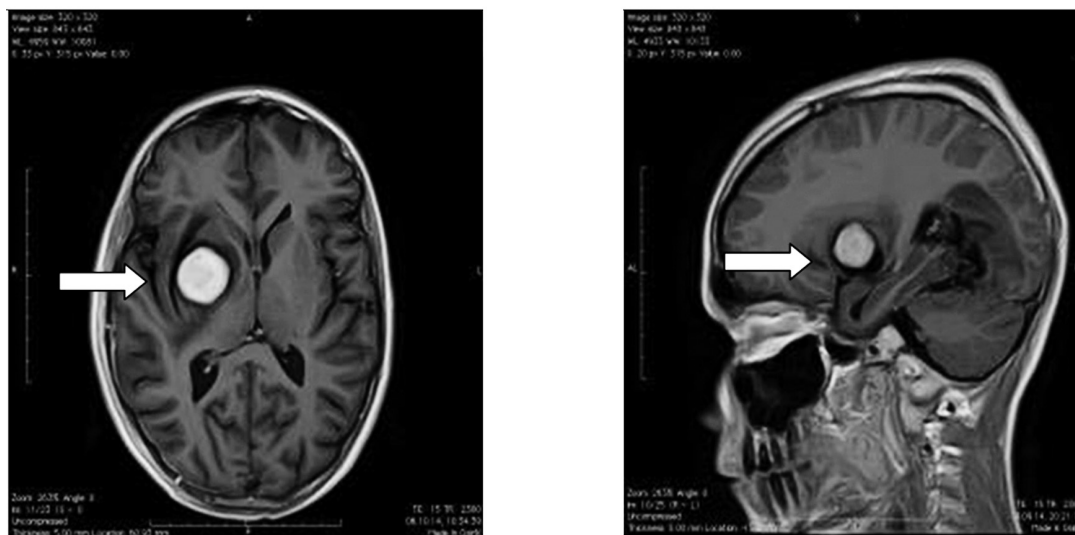


Рис. 2. МРТ головного мозга на 2-е сутки после первой операции

по всему телу определяются характерные пятна цвета «кофе с молоком». Ребенок астенического телосложения, грудная клетка килевидная. Дефицит массы тела. Клинически у данного пациента нельзя было исключить нейрофиброматоз. Отмечалась очаговая неврологическая симптоматика в виде асимметрии лица, сглаженности правой носогубной складки, мышечной дистонии, шаткости в позе Ромберга, заваливания вправо в сенсibiliзированной позе Ромберга, выполнения пальце-носовой и указательной проб с мимопопаданием слева, нарушения походки (при ходьбе «шлепает» левой стопой). В анализах крови — анемия средней степени тяжести.

Выполнена МРТ ЦНС без и с КУ, где выявлено интенсивное накопление КВ по контуру п/о «канала» с наиболее выраженным накоплением в области лентиккулярных ядер справа с наличием участка

накопления размерами до  $11 \times 15 \times 9$  мм (вероятно, остаточная опухоль) (рис. 3). При исследовании спинного мозга очагов патологического накопления КВ не обнаружено.

Для оценки состояния опухолевого процесса была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) головного мозга с метионином, по результатам которой подтверждено тотальное удаление анапластической эпендимомы правой височной доли и частичное удаление пилоидной астроцитомы правого чечевицеобразного ядра.

При цитологическом исследовании люмбального ликвора опухолевые клетки не обнаружены.

Таким образом, установлен следующий диагноз: Первично-множественные образования головного мозга (пилоидная астроцитома и анапластическая эпендимома), M0 стадия. Состояние после удаления опухолей.

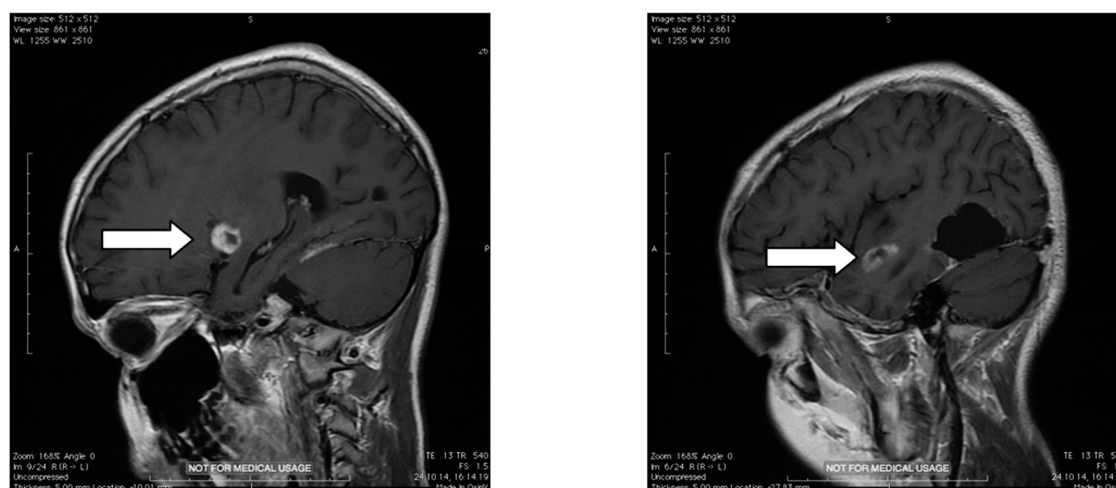


Рис. 3. МРТ ЦНС через 2 недели после второй операции

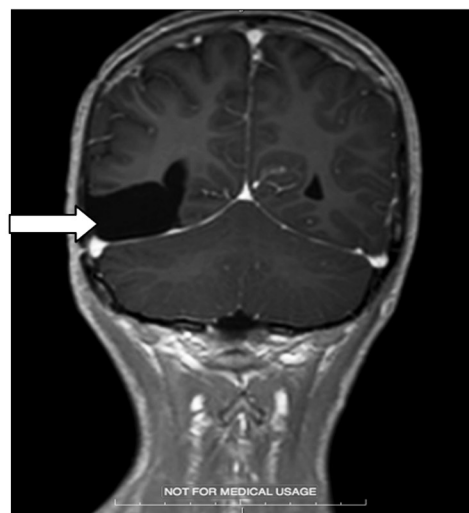


Рис. 4. МРТ ЦНС после 2-го блока ПХТ

Учитывая наличие у ребенка подозрения на синдромальную патологию (нейрофиброматоз?), высокий риск потенцирования развития опухолей (в том числе и вторичных) при данном генетическом заболевании при использовании лучевой терапии решено было начать терапию с проведения полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ХИТ 2000/2008 (альтернирующие курсы SKK ЕП/ЕIV без интравентрикулярного и системного введения метотрексата) с последующей оценкой ответа на терапию.

С ноября 2014 года начата ПХТ для пациентов с АЭ по протоколу НИТ-2000/2008 (2 альтернирующих элемента без интравентрикулярного и системного введения метотрексата, в составе одного использовались винкристин и циклофосфан, второго — карбоплатин и этопозид), проведено 2 блока ПХТ (всего 4 элемента). По данным МРТ в динамике, после 1-го и 2-го блоков ПХТ подтвержден полный эффект лечения в виде отсутствия опухоли в зоне операции АЭ; сохранялась остаточная опухоль (ПА) в области лентрикулярного ядра справа (рис. 4).

В начале проведения ПХТ отмечены повторные эпизоды появления крови в стуле. Более детальное изучение анамнеза позволило установить, что аналогичные эпизоды отмечались и ранее, обследование не проводилось. При колоноскопии выявлено наличие на протяжении всей толстой кишки множественных полипов (суммарно более 100) размерами до 3 см, в слепой кишке определялось полиповидное (аденоматозное?) образование, закрывающее просвет кишки на 1/3, с измененной слизистой и эрозивной поверхностью, в прямой кишке — 2 образования округлой формы, размерами до 5,0 см. Илеоцекальный клапан не определялся и был прикрыт образованием. Выполнена поэтажная биопсия

и полипэктомия, при манипуляциях отмечалась активная контактная кровоточивость (рис. 5, 6).

Гистологическое заключение материала полипов толстого кишечника (референс выполнен в двух

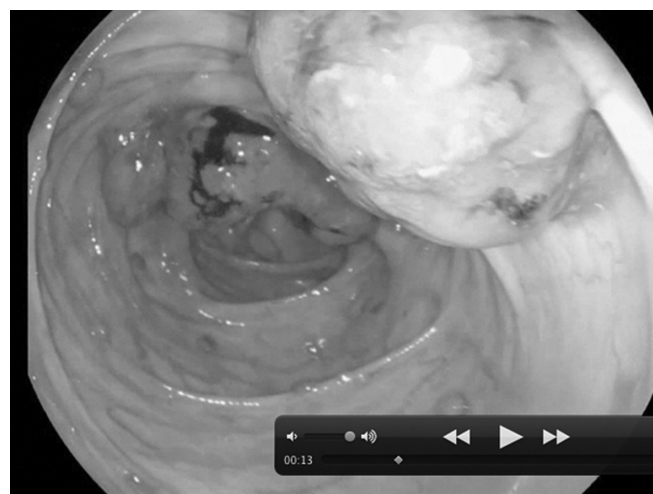


Рис. 5. Колоноскопия

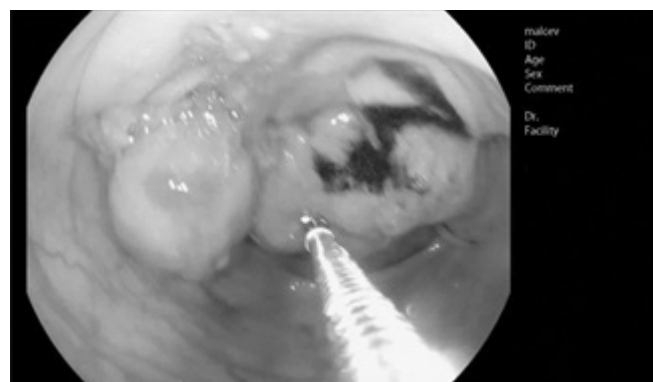


Рис. 6. Эндоскопическая биопсия полипов кишечника



Рис. 7. ГидроМРТ брюшной полости

лабораториях): морфологическая картина соответствует диффузному аденоматозу с множественными ворсинчатыми аденомами со значительной дисплазией эпителия.

С целью оценки вовлечения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в аденоматозный процесс выполнена гидроМРТ органов брюшной полости, по результатам которой в просвете толстого кишечника визуализируются множественные полипы в виде контрастнопозитивных пристеночных образований, расположенные в проекции купола слепой кишки с распространением в нижележащие отделы ЖКТ, максимальным размером до 30 мм, в просвете сигмовидной кишки размером до 15 мм. Данных за наличие полипов в тонком кишечнике не получено (рис. 7).

Пациенту проведен ряд генетических исследований с целью возможной верификации синдромального диагноза:

Выполнены исследования методом MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification):

- 1) делеций в гене *NF1* по позициям экзонов не выявлено;
- 2) делеций/дупликаций по анализируемым позициям в гене *TP53* не выявлено;
- 3) делеций/дупликаций по анализируемым позициям и мутации 1100delC в гене *CHEK2* не выявлено.

При исследовании методом FISH (fluorescence in situ hybridization):

- 1) делеций гена *p53* не выявлено;
- 2) делеций гена *NF1* не выявлено.

Стандартное кариотипирование лимфоцитов периферической крови: нормальный мужской кариотип.

Проведена ДНК-диагностика гена *APC* методом прямого секвенирования: мутаций не обнаружено, полная делеция гена *APC* исключена, делеция/дупликация экзонов не исключена.

В настоящий момент состояние пациента стабильное, неврологический дефицит и анемия не нарастают, стул неустойчивый, чаще разжиженный, крови в стуле больше не отмечалось. Однако обращают на себя внимание отсутствие аппетита, дефицит массы тела (вес 43 кг при росте 176,5 см), апатия. Получает дополнительное энтеральное питание, соблюдает безмолочную диету, из рациона питания также исключены легкоусвояемые углеводы. На фоне диеты отмечается тенденция к нормализации стула.

Учитывая удовлетворительную переносимость ПХТ и сохраняющийся контроль над опухолью по данным МРТ, решено было продолжить ПХТ. Начато проведение 3-го блока ПХТ по прежней схеме. В плане дообследования планируется выполнение полногеномного секвенирования для верификации генетической патологии у данного пациента.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Общепринятым подходом в терапии опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей является комплексное или комбинированное лечение в зависимости от ряда факторов: возраста ребенка, локализации опухоли, гистологического варианта, степени распространенности опухолевого процесса как локального, так и метастатического (определение М-стадии), степени злокачественности опухоли, уровня онкомаркеров, а в последнее время и презентации определенного спектра молекулярно-биологических маркеров. Выявление комбинации тех или иных факторов определяет тактику ведения пациента. Как правило, при доброкачественных опухолях (например, глиомах низкой степени злокачественности с относительно доступной к удалению локализации опухоли, таких как пилоидная астроцитома) стремятся к максимально радикальному удалению опухоли без дополнительного использования полихимиотерапии и лучевой терапии, так как чаще всего при тотальном и даже субтотальном удалении опухоли ее доброкачественный характер гистологии позволяет пациенту длительно находиться на динамическом наблюдении без признаков заболевания. При злокачественных опухолях (таких как, например, анапластическая эпендимома, медуллобластома, примитивная нейроэктодермальная опухоль и др.), как правило, используется не один

метод лечения, а сочетание нескольких методов — операции, химиотерапии и лучевой терапии для достижения наилучшего контроля над опухолевым процессом. Причем эти методики постоянно совершенствуются с тенденцией к индивидуализации лечения каждого конкретного пациента, не отменяя протокольные подходы. У пациента, клиническая история которого приведена выше, имеется принципиально два разных типа опухоли ЦНС — доброкачественный и злокачественный, причем доброкачественный (пилоидная астроцитома) в данном случае при наличии остаточного компонента не требует активного лечения, а злокачественный (анapластическая эпендимома) при стандартном подходе требовал бы использования локальной лучевой терапии в сочетании с химиотерапией.

Однако, учитывая подозрение на синдромальную патологию у ребенка при отсутствии генетической верификации заболевания, было решено воздержаться от стандартно применяемого подхода — проведения лучевой терапии после хирургического удаления АЭ и проводить на первом этапе ПХТ.

## ТЕРМИНОЛОГИЯ

Учитывая небольшое количество наблюдений и публикаций терминология синдрома Тюрко окончательно не определена. В современной литературе синдром Тюрко чаще всего также называют синдромом опухолей мозга и полипоза (СОМП) (в англоязычной литературе — Brain Tumor Polyposis syndrome (BTPS)) [18, 23–24], в рамках которого, в свою очередь, выделяют два подварианта (BTPS 1 и BTPS 2).

## КЛАССИФИКАЦИЯ

На основании обследования нескольких пациентов с синдромом Тюрко с мутациями гена *APC*, имевших пигментные поражения глазного дна, эпидермальные кисты или остеосклеротические поражения нижней челюсти, F. Paraf et al. (1997) предположили, что данный синдром можно подразделить на 2 отдельных варианта [23]. Авторы отнесли упомянутых выше пациентов к так называемому «Brain Tumor Polyposis syndrome type 1» (BTPS1), который характеризуется сочетанием наследственного непוליозного рака толстой кишки (ННПРТК) (в англоязычной литературе — Hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome — HNPCC), также известного как синдром Линча, с глиальными опухолями головного мозга (чаще — глиобластомой). Иногда такое состояние называют «истинным синдромом Тюрко». Пациенты со схожими проявлениями, имеющие мутации в гене *APC* и презентующие опухоли ЦНС (чаще медуллобластому), были отнесены

к «Brain Tumor Polyposis syndrome type 2» (BTPS2), который иногда еще называют синдромом Крайля (Crail's syndrome) [2, 11, 18, 23, 24]. BTPS 2 рассматривается в рамках синдрома Гарднера (Gardner's syndrome), являющегося вариантом FAP1-синдрома (Familial adenomatous polyposis 1, семейный аденоматозный полипоз 1, САП 1). Для всех названных синдромов определена одна первопричина: мутации гена *APC* хромосомы 5q21-q22, но фенотипические их проявления различны.

Семейный аденоматозный полипоз (САП) — это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся предрасположенностью к раку. У лиц с САП обычно развивается от сотен до тысяч аденоматозных полипов преимущественно толстой и прямой кишки, незначительная часть из которых без хирургического лечения будет прогрессировать до колоректального рака. А.К. Rustgi исследовал генетические аспекты наследственного колоректального рака, включая мутации гена *APC* [25]. Более ранние названия данного заболевания звучали как «множественный полипоз толстой кишки», «наследственный полипоз толстой кишки», «семейный множественный полипоз» и «семейный полипоз толстой кишки». Обозначение САП (FAP), наиболее часто используемое сегодня, основано на том, что локализация полипов может не быть ограничена только толстой кишкой. Синдром Гарднера — это вариант САП, в рамках которого десмоидные опухоли, остеомы и иные неоплазии встречаются в сочетании с множественными аденомами толстой и прямой кишки [20]. Было показано, что мутации гена *APC* могут вызывать как САП, так и синдром Гарднера.

Отдельно выделяют САП 2 синдром, при котором имеются подобные нарушения, но тип наследования аутосомно-рецессивный, и локализация другая: мутация в гене *MUTYH* на хромосоме 1p34 [27].

Следует учесть, что все описанные закономерности имеют лишь вероятностный характер, и строго провести границу между подтипами синдрома не представляется возможным, особенно, если учесть небольшое число наблюдений.

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ

Заболевание чаще манифестирует в молодом возрасте [1, 18, 23, 24]. Популяционная частота, половая и расовая предрасположенность неизвестны. В мире описано немногим более 150 случаев больных с синдромом Тюрко.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина СОМП неспецифична. Заболевание может манифестировать как симптомами

поражения толстой кишки (гемоколит, болевой абдоминальный синдром), так и картиной новообразования головного мозга (общемозговая симптоматика, очаговые симптомы в зависимости от локализации опухоли). Для СОМП 1-го типа нехарактерно наличие заболевания у родителей или более старших родственников, но наблюдается частая встречаемость у сиблингов. Нередко описываются близкородственные браки в семьях, где есть дети с СОМП 1-го типа, что предполагает аутосомно-рецессивный тип наследования. У больных с 1-м типом СОМП количество полипов в толстой кишке невелико (менее 100), однако риск возникновения колоректальной карциномы превышает 50%. Из опухолей ЦНС почти всегда встречаются глиомы (чаще всего это глиобластома, но могут быть и глиомы более низкой степени злокачественности) [7, 9, 16–18, 23].

При СОМП 2-го типа чаще описываются проявления заболевания в нескольких поколениях семьи. У больных присутствует типичная картина семейного аденоматозного полипоза, при котором количество полипов в толстой кишке достигает нескольких сотен или тысяч. Колоректальный рак возникает приблизительно в 20% случаев. Из опухолей головного мозга в 60% верифицируется медуллобластома, однако описаны также глиомы, эпендимомы, пинеобластомы [7, 9, 16–18, 23].

У больных СОМП часто отмечаются кожные проявления (пятна цвета «кофе с молоком», пигментные невусы, базально-клеточная карцинома и др.) [18, 24].

В литературе описано также несколько случаев сочетания опухолей толстой кишки с опухолями головного мозга не нейроэктодермальной природы (лимфомы, менингиомы, аденомы гипофиза и др.). Такие сочетания к СОМП не относят [9, 16–18, 24].

## ДИАГНОСТИКА

Для выявления полипов/опухолей толстой кишки выполняют колоноскопию, при обнаружении полипов для гистологической верификации диагноза проводится полипэктомия с поэтажной биопсией; в последние годы в качестве неинвазивного метода выявления полипов в желудочно-кишечном тракте применяют гидроМРТ брюшной полости. Для диагностики опухолей ЦНС применяются КТ/МРТ головного мозга, по показаниям — и спинного мозга.

## ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гистологическая картина опухолей кишечника и головного мозга при рассматриваемой синдромальной патологии не имеет отличительных черт по сравнению с такими же опухолями в sporadических случаях [14, 19, 21, 23].

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Для СОМП 1-го типа характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, а для СОМП 2-го типа — аутосомно-доминантный. Проведенные молекулярно-генетические исследования показали, что СОМП 1-го типа имеет генетические дефекты, характерные для наследственного неполипозного рака толстой кишки, а 2-го типа — для семейного аденоматозного полипоза [3, 13, 18, 20, 24].

Наследственный неполипозный рак толстой кишки возникает в результате мутаций в одном из генов репарации ДНК (Mismatch Repair genes (MMR)). Гены репарации ДНК, к которым относятся *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*, *MSH3* и *EXO1*, ответственны за точность репликации ДНК. Наиболее часто мутации выявляются в генах *MSH2*, *MLH1* и *PMS2*. В 90% случаев ННПРК выявляется микросателлитная нестабильность [5, 6, 10, 12, 13, 20, 24].

При мутациях в гене *APC* хромосомы 5q21 возникает семейный аденоматозный полипоз. *APC* относится к группе генов-супрессоров опухолей. Продукт данного гена (протеин APC) подавляет пролиферацию клеток за счет ингибции b-катениновой транскрипционной активности [2, 8, 11, 15, 22, 26]. Hamilton et al. (1995) идентифицировали мутации *APC* в 10 из 12 семей с САП, в каждой из которых по меньшей мере у 1 человека презентировала опухоль ЦНС (главным образом, медуллобластома (79%)), как внетолстокишечное проявление САП, и подсчитали, что относительный риск медуллобластомы у пациентов с САП в 92 раза выше, чем в общей популяции [12].

Суммарно данные представлены в таблице 1 (цитируется по: «Синдром Тюрко. Редкое наблюдение и обзор литературы. С.С. Озеров, И.В. Захаров, С.Р. Талыпов, Д.М. Коновалов, А.Н. Кисляков, Д.Ю. Качанов, О.Г. Желудкова, С.Р. Варфоломеева, В.Е. Рачков. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2013; 3: 49–53»).

Несовершенство и в значительной мере условность такой классификации демонстрирует наше клиническое наблюдение, где в картине заболевания есть черты, более характерные как для СОМП 1-го типа, так и чаще наблюдаемые при СОМП 2-го типа.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с синдромом Тюрко проводится по тем же принципам, что и у больных со sporadическими формами полипоза/карциномы толстой кишки или опухолями головного мозга, и включает в себя хирургический этап лечения, применение лучевой и/или химиотерапии в зависимости от конкретного случая.

Таблица 1

Клинические проявления Синдрома опухолей мозга и полипоза (синдром Тюрко)

| Клинические проявления                   | I тип СОМП                                                                                                                     | II тип СОМП                                                                                        | Несиндромное сочетание опухолей ЦНС и полипоза толстого кишечника                |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Полипы толстой кишки                     | Менее 100.<br>Крупного размера (>3 см).<br>Нет наследственного характера полипоза Колоректальный рак в молодом возрасте (>50%) | Множество (>>100) мелких полипов.<br>Наследственный характер полипоза.<br>Колоректальный рак в 20% | Разное количество.<br>Иногда встречается при САП                                 |
| Опухоли ЦНС                              | Астроцитомы или глиобластомы в молодом возрасте (моложе 20 л)                                                                  | Чаще — медуллобластомы                                                                             | Не нейроэктодермальные опухоли ЦНС (лимфомы, менингиомы, аденомы гипофиза и пр.) |
| Кожные проявления                        | Встречаются часто (50%), чаще всего — пятна цвета кофе с молоком (до 40%)                                                      | Разные кожные проявления (20%)                                                                     | Нет                                                                              |
| Наследственность                         | Часто у сиблингов.<br>Нет полипоза кишечника или опухолей ЦНС у родственников старших поколений                                | Семейные случаи полипоза                                                                           | Нет семейных случаев опухолей ЦНС, но бывает у больных САП                       |
| Близкородственные браки                  | Часто (20%)                                                                                                                    | Нет                                                                                                | Нет                                                                              |
| Тип наследования                         | Аутосомно-рецессивный                                                                                                          | Аутосомно-доминантный                                                                              | Нет                                                                              |
| Генетический дефект                      | <i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>PMS2</i> гены                                                                                   | <i>APC</i> -ген                                                                                    | Не выявлен                                                                       |
| Сопутствующее наследственное заболевание | Наследственный неполипозный рак толстого кишечника                                                                             | Семейный аденоматозный полипоз, синдром Гарднера                                                   | Нет                                                                              |

Риск развития колоректальной карциномы значителен при обоих типах СОМП, поэтому несомненно важной задачей представляется профилактика развития колоректального рака. При СОМП 2-го типа, ассоциированном с мутацией гена *APC*, при наличии полипов толстой кишки некоторыми авторами рекомендуется проведение профилактической проктоколектотомии (W. Al-Sukhni, 2008 [4]), общепринятого взгляда на возраст, в котором следует проводить такую операцию, нет. Обязательным является выполнение диагностической колоноскопии раз в 1–2 года, такой подход служит выявлению карциномы кишечника на более ранней стадии. Членам семьи, имеющим мутантный аллель гена *APC*, рекомендовано проведение ежегодной сигмоскопии, начиная с возраста 10–12 лет (S. Pakakasama, G. E. Tomlinson, 2002 [22]). Если мутация гена *APC* не была выявлена, но клинический диагноз аденоматозного полипоза толстой кишки не вызывает сомнений, всем членам семьи также настоятельно рекомендуется выполнение колоноскопии 1 раз в год с профилактической целью.

## ПРОГНОЗ

Прогноз у больных СОМП определяется степенью злокачественности новообразований толстой кишки и головного мозга.

## ВЫВОДЫ

Синдром Тюрко, или синдром опухолей мозга и полипоза толстого кишечника, — это редкий синдром, который требует мультидисциплинарного подхода как в диагностике, так и в лечении, и участия в процессе как клиницистов (онкологов, хирургов), так и сотрудников диагностических подразделений (лабораторий патоморфологии, молекулярной биологии, цитогенетики и др.). Для определения прогноза и тактики ведения пациента обязательным является диагностика генетического профиля пациента с применением современных методик молекулярной биологии и цитогенетики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Шаманская Т.В. и др. Генетические синдромы у детей со злокачественными новообразованиями. Гемобласты: диагностика, лечение, сопроводительная терапия. М.: 2010; 3: 29–35.
2. Корнилов А.В., Правосудов И.В. Наследственный неполипозный рак толстой кишки: современное состояние проблемы. Онкологическая колопроктология. М.: 2011; 3: 7–11.
3. Agostini M., Tibiletti M.G., Lucci-Cordisco E. et al. Two PMS2 mutations in a Turcot syndrome family with small bowel cancers. Am J Gastroenterol. 2005 Aug; 100 (8): 1886–91.

4. Al-Sukhni W., Aronson M., Gallinger S. Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. *Surg Clin North Am.* 2008; 88 (4): 819–44.
5. Burn J., Bishop D.T., Chapman P.D. et al. International CAPP consortium. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4 (5): 655–65.
6. Burn J., Gerdes A.M., Macrae F. et al. CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378 (9809): 2081–7.
7. Crail H. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain, and thyroid; report of a case. *US Nav Med Bull.* 1949 Jan–Feb; 49 (1): 123–8.
8. De Rosa M., Fasano C., Panariello L. et al. Evidence for a recessive inheritance of Turcot's syndrome caused by compound heterozygous mutations within the PMS2 gene. *Oncogene.* 2000 Mar 23; 19 (13): 1719–23.
9. De Vos M., Hayward B.E., Picton S. et al. Novel PMS2 pseudogenes can conceal recessive mutations causing a distinctive childhood cancer syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004 May; 74 (5): 954–64.
10. Fearnhead N.S., Britton M.P., Bodmer W.F. The ABC of APC. *Hum Mol Genet.* 2001 Apr; 10 (7): 721–3.
11. Giunti L., Cetica V., Ricci U. et al. Type A microsatellite instability in pediatric gliomas as an indicator of Turcot syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jul; 17 (7): 919–27.
12. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Mar 30; 332 (13): 839–47.
13. Hegde M.R., Chong B., Blazo M.E., Chin L.H., Ward P.A., Chintagumpala M.M., Kim J.Y., Plon S.E., Richards C.S. A homozygous mutation in MSH6 causes Turcot syndrome. *Clin Cancer Res.* 2005 Jul 1; 11 (13): 4689–93.
14. Itoh H., Ohsato K., Yao T. et al. Turcot's syndrome and its mode of inheritance. *Gut.* 1979 May; 20 (5): 414–9.
15. Kikuchi T., Rempel S.A., Rutz H.P. et al. Turcot's syndrome of glioma and polyposis occurs in the absence of germ line mutations of exons 5 to 9 of the p53 gene. *Cancer Res.* 1993 Mar 1; 53 (5): 957–61.
16. Koontz N.A., Hess C.P. AJR teaching file: brain tumor in a patient with familial adenomatous polyposis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Sep; 195 (3 Suppl): S25–8.
17. McLaughlin M.R., Gollin S.M., Lese C.M., Albright A.L. Medulloblastoma and glioblastoma multiforme in a patient with Turcot syndrome: a case report. *Surg Neurol.* 1998 Mar; 49 (3): 295–301.
18. Miyaki M., Nishio J., Konishi M. et al. Drastic genetic instability of tumors and normal tissues in Turcot syndrome. *Oncogene.* 1997 Dec 4; 15 (23): 2877–81.
19. Neri E., Faggioni L., Cini L., Bartolozzi C. Colonic polyps: inheritance, susceptibility, risk evaluation, and diagnostic management. *Cancer Manag Res.* 2010 Dec 30; 3: 17–24.
20. Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y., Miki Y., Ando H., Horii A., Koyama K., Utsunomiya J., Baba S., Hedge P., Markham A., Krush A.J., Petersen G., Hamilton S.R., Nilbert M.C., Levy D.B., Bryan T.M., Preisinger A.C., Smith K.J., Su L-K, Kinzler K.W., Vogelstein B. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science.* 1991 Aug 9; 253 (5020): 665–9.
21. Noralane M. Lindor, Mark H. Greene, and the Mayo Familial Cancer Program SPECIAL ARTICLE The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes *Journal of the National Cancer Institute.* 1998; 90 (14, July 15).
22. Pakakasama S., Tomlinson G.E. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am.* 2002; 49 (6): 1393–413.
23. Paraf F., Jothy S., Van Meir E.G. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol.* 1997 Jul; 15 (7): 2744–58.
24. Perry A. Familial Tumor Syndromes in Practical Surgical Neuropathology: a diagnostic approach. Churchill Livingstone 2010; 20: 427–53.
25. Rustgi A.K. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.* 2007 Oct 15; 21 (20): 2525–38.
26. Rutz H.P., Kikuchi T. The APC gene in Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Aug 24; 333 (8): 524
27. Slupska M.M., Baikalov C., Luther W.M., Chiang J.-H., Wei Y.-F., Miller J.H. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the Escherichia coli mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *J Bacteriol.* 1996 Jul; 178 (13): 3885–92.
28. Turcot J., Despres J.P., St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum.* 1959 Sep–Oct; 2: 465–8.

## REFERENCES

1. Kachanov D.Yu., Abdullaev R.T., Shamanskaya T.V. i dr. Geneticheskie sindromy u detey so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami. [Genetic syndromes in children with malignant neoplasms] *Gemoblastozy: diagnostika, lechenie, soprovozhdayushaya terapiya.* M.: 2010; 3: 29–35. (in Russian).
2. Kornilov A.V., Pravosudov I.V. Nasledstvennyy nepolozhnyy rak tolstoy kishki: sovremennoe sostoyaniye problemy. [Hereditary nonpolyposis colon cancer: current state of the problem] *Onkologicheskaya koloproktologiya.* M.: 2011; 3: 7–11. (in Russian).

3. Agostini M., Tibiletti M.G., Lucci-Cordisco E. et al. Two PMS2 mutations in a Turcot syndrome family with small bowel cancers. *Am J Gastroenterol.* 2005 Aug; 100 (8): 1886–91.
4. Al-Sukhni W., Aronson M., Gallinger S. Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. *Surg Clin North Am.* 2008; 88 (4): 819–44.
5. Burn J., Bishop D.T., Chapman P.D. et al. International CAPP consortium. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4 (5): 655–65.
6. Burn J., Gerdes A.M., Macrae F. et al. CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378 (9809): 2081–7.
7. Crail H. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain, and thyroid; report of a case. *US Nav Med Bull.* 1949 Jan–Feb; 49 (1): 123–8.
8. De Rosa M., Fasano C., Panariello L. et al. Evidence for a recessive inheritance of Turcot's syndrome caused by compound heterozygous mutations within the PMS2 gene. *Oncogene.* 2000 Mar 23; 19 (13): 1719–23.
9. De Vos M., Hayward B.E., Picton S. et al. Novel PMS2 pseudogenes can conceal recessive mutations causing a distinctive childhood cancer syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004 May; 74 (5): 954–64.
10. Fearhead N.S., Britton M.P., Bodmer W.F. The ABC of APC. *Hum Mol Genet.* 2001 Apr; 10 (7): 721–3.
11. Giunti L., Cetica V., Ricci U. et al. Type A microsatellite instability in pediatric gliomas as an indicator of Turcot syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jul; 17 (7): 919–27.
12. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Mar 30; 332 (13): 839–47.
13. Hegde M.R., Chong B., Blazo M.E., Chin L.H., Ward P.A., Chintagumpala M.M., Kim J.Y., Plon S.E., Richards C.S. A homozygous mutation in MSH6 causes Turcot syndrome. *Clin Cancer Res.* 2005 Jul 1; 11 (13): 4689–93.
14. Itoh H., Ohsato K., Yao T. et al. Turcot's syndrome and its mode of inheritance. *Gut.* 1979 May; 20 (5): 414–9.
15. Kikuchi T., Rempel S.A., Rutz H.P. et al. Turcot's syndrome of glioma and polyposis occurs in the absence of germ line mutations of exons 5 to 9 of the p53 gene. *Cancer Res.* 1993 Mar 1; 53 (5): 957–61.
16. Koontz N.A., Hess C.P. AJR teaching file: brain tumor in a patient with familial adenomatous polyposis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Sep; 195 (3 Suppl): S25–8.
17. McLaughlin M.R., Gollin S.M., Lese C.M., Albright A.L. Medulloblastoma and glioblastoma multiforme in a patient with Turcot syndrome: a case report. *Surg Neurol.* 1998 Mar; 49 (3): 295–301.
18. Miyaki M., Nishio J., Konishi M. et al. Drastic genetic instability of tumors and normal tissues in Turcot syndrome. *Oncogene.* 1997 Dec 4; 15 (23): 2877–81.
19. Neri E., Faggioni L., Cini L., Bartolozzi C. Colonic polyps: inheritance, susceptibility, risk evaluation, and diagnostic management. *Cancer Manag Res.* 2010 Dec 30; 3: 17–24.
20. Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y., Miki Y., Ando H., Horii A., Koyama K., Utsunomiya J., Baba S., Hedge P., Markham A., Krush A.J., Petersen G., Hamilton S.R., Nilbert M.C., Levy D.B., Bryan T.M., Preisinger A.C., Smith K.J., Su L-K, Kinzler K.W., Vogelstein B. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science.* 1991 Aug 9; 253 (5020): 665–9.
21. Noralane M. Lindor, Mark H. Greene, and the Mayo Familial Cancer Program SPECIAL ARTICLE The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes *Journal of the National Cancer Institute.* 1998; 90 (14, July 15).
22. Pakakasama S., Tomlinson G.E. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am.* 2002; 49 (6): 1393–413.
23. Paraf F., Jothy S., Van Meir E.G. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol.* 1997 Jul; 15 (7): 2744–58.
24. Perry A. Familial Tumor Syndromes in Practical Surgical Neuropathology: a diagnostic approach. Churchill Livingstone 2010; 20: 427–53.
25. Rustgi A.K. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.* 2007 Oct 15; 21 (20): 2525–38.
26. Rutz H.P., Kikuchi T. The APC gene in Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Aug 24; 333 (8): 524
27. Slupska M.M., Baikov C., Luther W.M., Chiang J.-H., Wei Y.-F., Miller J.H. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the Escherichia coli mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *J Bacteriol.* 1996 Jul; 178 (13): 3885–92.
28. Turcot J., Despres J.P., St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum.* 1959 Sep–Oct; 2: 465–8.

## ◆ Информация об авторах

Сальникова Екатерина Александровна — м.н.с., отдел нейроонкологии. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: ea\_gerasimova@mail.ru.

Salnikova Ekaterina Aleksandrovna — Junior researcher, Dep. of Neurooncology. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashe-la St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: ea\_gerasimova@mail.ru.

*Озеров Сергей Сергеевич* — канд. мед. наук, главный научный сотрудник, отдел нейроонкологии. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Sergey.Ozerov@fccho-moscow.ru.

*Захаров Илья Владимирович* — хирург-эндоскопист, отделение хирургии детей и подростков, отделение хирургии детей и подростков. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: ilya.zaharov@fccho-moscow.ru.

*Абрамов Дмитрий Сергеевич* — врач-патологоанатом, отделение патологической анатомии, отделение патологической анатомии. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: pathmorf@mail.ru.

*Казакова Анна Николаевна* — врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория цитогенетики и молекулярной генетики, лаборатория цитогенетики и молекулярной генетики. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: anna.kazakova@fccho-moscow.ru.

*Тихонова Марина Валерьевна* — врач-онколог, отделение гематологии/онкологии для подростков и молодых взрослых, отделение гематологии/онкологии для подростков и молодых взрослых. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: marina.tikhonova@fccho-moscow.ru.

*Поспехова Наталья Ивановна* — д-р биол. наук, Отдел лабораторной генетики, заведующая отделом. ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. 123423, Москва, ул. Саляма Адия, д. 2. E-mail: npospekhova@mail.ru.

*Новичкова Галина Анатольевна* — д-р мед. наук, профессор, директор, отдел ведущих консультантов. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Galina.Novichkova@fnkc.ru.

*Литвинов Дмитрий Витальевич* — канд. мед. наук, главный врач, заведующий отделением гематологии/онкологии для подростков и молодых взрослых. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: litvinov\_d\_v@mail.ru.

*Бородин Ирина Дмитриевна* — канд. мед. наук, врач-онколог, консультативно-поликлиническое отделение. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: irina.borodina@fccho-moscow.ru.

*Кумирова Элла Вячеславовна* — д-р мед. наук, отдел нейроонкологии, заведующая отделом. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: ella.kumirova@fccho-moscow.ru.

*Ozerov Sergey Sergeevich* — MD, PhD, Project Leader, Dep. of Neurooncology. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: Sergey.Ozerov@fccho-moscow.ru.

*Zakharov Ilya Vladimirovich* — Department of surgery of children and teenagers. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: ilya.zaharov@fccho-moscow.ru.

*Abramov Dmitry Sergeevich* — Department of pathological anatomy. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: pathmorf@mail.ru.

*Kazakova Anna Nikolaevna* — Department of surgery of children and teenagers. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: anna.kazakova@fccho-moscow.ru.

*Tikhonova Marina Valeryevna* — Department of hematology/oncology for teenagers and young adults. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: marina.tikhonova@fccho-moscow.ru.

*Pospekhova Natalya Ivanovna* — PhD Department of laboratory genetics. State research center of coloproctology named after A.N. Ryzhikh Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Salyama Adilya St., Moscow, 123423, Russia. E-mail: npospekhova@mail.ru.

*Novichkova Galina Anatolyevna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, director, Department of the leading consultants. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: Galina.Novichkova@fnkc.ru.

*Litvinov Dmitry Vitalyevich* — MD, PhD, Department of hematology/oncology for teenagers and young adults. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: litvinov\_d\_v@mail.ru.

*Borodina Irina Dmitrievna* — MD, PhD, Ambulatory department. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: irina.borodina@fccho-moscow.ru.

*Kumirova Ella Vyacheslavovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Department of Neurooncology. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: ella.kumirova@fccho-moscow.ru.

УДК: 616.24-001-053.2:616-006-08-06  
DOI: 10.17816/PED64135-139

## ЛЕГОЧНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЛИМФОМой ХОДЖКИНА

© С.А. Кулева<sup>1,2</sup>, М.Б. Белогурова<sup>2</sup>, С.В. Иванова<sup>1</sup>, Л.И. Мельник<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** Одним из грозных осложнений комбинированного лечения злокачественных опухолей нередко является пневмотоксичность. Пульмониты, которые развиваются после лечения, подразделяются на ранние и поздние, вызывающие ухудшение дыхательных функций. В статье рассматриваются вопросы возникновения легочной токсичности после лучевой терапии и химиотерапии, особенно с включением блеомицина. Наиболее существенным неблагоприятным последствием применения блеомицина является интерстициальный пульмонит с последующим фиброзом легкого, который диагностируется у 46 % пациентов. Смертность пациентов с блеомицин-индуцированным пульмонитом составляет 3 %. В статье подробно описаны клинические проявления данного осложнения и методы его диагностики. Выявляется зависимость частоты пульмонитов от дозы препарата. Блеомицин-ассоциированный пульмонит диагностируется у 3–5 % больных, получивших дозы  $\leq 300$  мг, и у 20 % пациентов после суммарных доз  $\geq 500$  мг. Помимо исследования функциональных легочных тестов, в статье предложена методика выполнения КТ органов грудной клетки с построением трехмерных реконструкций с помощью приложения «Volume rendering», позволяющая диагностировать раннюю и позднюю пневмотоксичность. Диагностика поздней пневмотоксичности затруднена, т.к. при этом осложнении клиническая симптоматика, как правило, отсутствует, либо выражена в умеренной и незначительной степени (одышка при нагрузке, склонность к тахикардии). Для своевременной диагностики такого состояния необходимо тщательное ежегодное обследование с контролем лабораторных тестов, включая спирометрию и измерение диффузионной способности легких, а также контрольная рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки. Градиент плотности легочной ткани сравнительно мал для визуальной оценки умеренно выраженного диффузного пневмофиброза, и использование трехмерных реконструкций изображений позволяет улучшить восприятие данных, при этом не требуется дополнительное сканирование исследуемой области.

**Ключевые слова:** дети; лимфома Ходжкина; пневмотоксичность.

## PULMONARY TOXICITY OF ANTICANCER THERAPY FROM CHILDHOOD HODGKIN'S LYMPHOMA

© S.A. Kuleva<sup>1,2</sup>, M.B. Belogurova<sup>2</sup>, S.V. Ivanova<sup>1</sup>, L.I. Mel'nik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

**Abstract.** Pulmonary toxicity is one of serious complications of combined modality treatment for malignant tumors. Issues of pulmonary toxicity after radiation therapy and bleomycin-included chemotherapy are considered in article. Pneumonitis developed after treatment divided into early and late, causing the deterioration of respiratory function. The article examines the emergence of pulmonary toxicity after radiotherapy and chemotherapy, especially with the inclusion of bleomycin. The most significant adverse effect of the bleomycin using is interstitial pneumonitis followed by pulmonary fibrosis, which is diagnosed in 46 % patients. The mortality of patients with bleomycin-induced pulmonitis is 3 %. The article describes the clinical manifestations of complications and methods of diagnosis. Bleomycin-associated pneumonitis diagnosed in 3–5 % patients receiving doses of  $\leq 300$  mg, and in 20 % patients after total doses  $\geq 500$  mg. In addition to the study of pulmonary function tests in the article the technique of performing CT of the chest with the construction of three-dimensional reconstructions using applications "Volume rendering", allow to diagnose early and late pulmonary toxicity. The diagnostics of the late pulmonary toxicity are difficult because clinical symptoms are usually absent or expressed at moderate and low level. For timely diagnosis of this condition should be carefully controlled to an annual survey of laboratory tests, including spirometry and measurement of carbon monoxide diffusing capacity, as well as the control radiography and CT of the chest. The density gradient of the lung tissue is relatively small for the visual assessment of moderate diffuse pulmonary fibrosis, and the use of three-dimensional image allows you to improve the perception of the data, without the need for additional scanning study area.

**Key words:** children; Hodgkin's lymphoma; pulmonary toxicity.

Введение в программы терапии злокачественных опухолей лекарственного цитостатического и цитотоксического лечения существенно отразилось на показателях выживаемости, которые при отдельных нозологиях превысили 80–90%. Но эти результаты могут только выглядеть достижениями, т.к. со временем у некоторых пациентов, излеченных от рака, начинают появляться новые проблемы, нередко снижающие качество жизни. Из них можно выделить отдаленные последствия химиолучевой терапии.

Одним из осложнений специфической терапии злокачественных опухолей являются пульмониты, которые можно разделить на *ранние* (обусловленные облучением ткани легкого и/или химиотерапией, в первую очередь применением блеомицина) и *поздние* (постлучевые фиброзы ткани легкого и изменения, обусловленные применением блеомицина), вызывающие ухудшение дыхательных функций. Постлучевые осложнения известны давно, в то время как роль блеомицина стала обсуждаться лишь в последнее время. Следует отметить, что в случаях, когда используется блеомицин и проводится облучение лимфатических узлов средостения и/или легких, трудно идентифицировать роль каждого из этих лечебных методов в возникновении легочных осложнений.

Последствия применения цитостатиков (в частности, блеомицина) на дыхательную систему стали привлекать внимание лишь недавно [1]. При более тщательном обследовании функции легких (FEV — forced expiratory volume in 1 second — объем форсированного выдоха за 1 секунду; FVC — functional vital capacity — функциональная остаточная емкость легких; TLC — total lung capacity — общая емкость легких; DLCO — carbon monoxide diffusing capacity — диффузионная способность легких), как правило, выявляются нарушения, не сопровождающиеся клиническими симптомами. Наиболее существенным неблагоприятным последствием применения блеомицина является интерстициальный пульмонит с последующим фиброзом легкого. Индуцированный блеомицином пульмонит диагностируется у 46% больных [8].

Смертность пациентов с блеомицин-индуцированным пульмонитом составляет 3% [6]. Клинические проявления легочной токсичности, обусловленной блеомицином, обычно отмечаются уже во время лечения, но пульмонит может развиваться и в более поздние сроки [10]. К примеру, в 2008 г. в Японии онкопедиатрами наблюдалась 15-летняя девочка с легочным фиброзом, прогрессирующим ухудшением функций дыхания и пневмотораксом [9]. Больная была лечена в годовалом возрасте

по поводу опухоли эндодермального синуса. Каких-либо радиологических находок со стороны легких во время и после лечения не было. Первые симптомы появились в 3-летнем возрасте, когда у девочки развился респираторный дистресс-синдром, течение которого ухудшалось с возрастом. В 13-летнем возрасте наблюдался спонтанный пневмоторакс.

Выявляется зависимость частоты пульмонитов от дозы препарата. Блеомицин-ассоциированный пульмонит диагностируется у 3–5% больных, получивших дозы  $\leq 300$  мг, и у 20% пациентов после суммарных доз  $\geq 500$  мг. Но иногда и небольшие дозы блеомицина (14 мг), примененного в комбинации с адрибластином, циклофосфамидом, винкристином, метотрексатом и дексаметазоном, могут стать причиной пульмонита [2].

В начальных фазах пульмонита аускультативно отмечаются хрипы, которые проявляются раньше клинических симптомов и рентгенологических находок. Поскольку рентгенография легких не выявляет ранний пульмонит, рекомендуется выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Из функциональных тестов оправдано исследование DLCO, измерение жизненной и общей емкости легких. Тем не менее большинство авторов считает эти исследования (включая ПЭТ) недостаточно адекватными для выявления пульмонита на ранних этапах его развития. Строгий мониторинг числа дыханий, кислородная сатурация и тщательная аускультация с целью выявления дыхательных шумов очень важны для своевременной диагностики блеомицин-ассоциированного пульмонита.

По данным авторов из Стэнфордского университета (группа S. Donaldson), при изучении результатов обследования 40 детей, подвергавшихся химиотерапии с блеомицином и облучению средостения в мантильном режиме в СОД 15 Гр, у трети больных было отмечено наличие не проявляющихся клинически изменений функций легких [4]. Отклонения имели обструктивный характер у 5 больных, рестриктивный — у 6, в двух случаях выявлено снижение значений DLCO. Причиной этих нарушений авторы считают облучение и применение блеомицина. При наблюдении в отдаленные сроки (в среднем 6,5 лет) эти изменения функций легких сохранялись.

В исследованиях CCSG 521-P (Children's Cancer Study Group — группа изучения опухолей у детей) предпринята попытка изучить острую легочную токсичность блеомицина [3]. В работу включены сведения о 64 больных в возрасте до 18 лет, подвергавшихся лечению по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ) III–IV стадии (у 17 пациентов отмечалось поражение ткани легких). Проводилось 12 циклов

ABVD ([A]driamycin, [B]leomycin, [V]inblastine, [D]acarbazine — адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и облучение в объеме «вовлеченных» полей (IF — involved field) в СОД 21 Гр (на легкие — 10,5 Гр). Средний срок наблюдения за пациентами составил 43 мес. Острая легочная токсичность 3–4-й степени отмечена у 6 больных, у 3 пациентов клинических симптомов не было, и токсичность диагностирована на основании снижения DLCO. Следует отметить, что явления токсичности наблюдались при сравнительно небольших суммарных дозах блеомицина (85–160 мг/м<sup>2</sup>).

В одной из работ были изучены легочные нарушения у пациентов, леченных в 1983–1989 гг. с использованием не менее трех циклов ABVD и облучения в режиме IF при СОД на легкие 20 Гр [2]. Из 27 больных, включенных в исследование, у 19 предпринято облучение лимфатических узлов средостения (у 5 пациентов в СОД 20 Гр, у 14 детей — 21–44 Гр). Средний срок между окончанием лечения и исследованием легочной функции — 76 месяцев. Выяснилось, что лишь у 12 больных (44 %) отсутствовали клинические проявления и функциональные отклонения со стороны дыхательной системы. У трех детей отмечалась одышка при нагрузке (у одного из них имел место кашель со слизью). Характерно, что функциональные пробы были патологическими лишь в одном случае. У 5 больных отмечались рестриктивные нарушения, а у 8 — изолированная диффузная недостаточность. Выявленные изменения авторы связывают с интенсивным облучением средостения и применением блеомицина.

Другие авторы при обследовании 116 больных через 5 лет после лечения ЛХ (лучевая терапия (ЛТ) или ЛТ + полихимиотерапия (ПХТ) с блеомицином), пришли к выводу, что у 30 % пациентов выявляются нарушения со стороны дыхательной системы (фиброз легочной ткани и ухудшение функциональных проб) [7]. При многофакторном анализе было выяснено, что только ПХТ с блеомицином (средняя кумулятивная доза 120 мг/м<sup>2</sup>) приводит к этим осложнениям.

В исследование St. Jude Hospital включены сведения о 37 детях, леченных в 1983–1988 гг. с использованием мантильного облучения в дозах 18–20 Гр на средостенные и бронхопульмональные лимфатические узлы; узловое поражение легочной паренхимы облучали в дозах 14–16 Гр [5]. Для индуктивной ПХТ использовали схемы COP/ABVD ([C]yclophosphamide, [O]ncovin, [P]rednisolone — циклофосфамид, винкристин, преднизолон/[A]driamycin, [B]leomycin, [V]inblastine, [D]acarbazine — адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) в альтер-

нирующем режиме. При снижении DLCO < 50 % от долечевного уровня блеомицин отменялся. Спирограмма выполнялась до назначения блеомицина, после завершения радиотерапии, в конце всей лечебной программы и ежегодно при наблюдении в динамике. Средний срок наблюдения за больными составил 93 мес. (56–126 мес.). Выяснилось, что функциональные легочные тесты снижались в первые 6 мес. после лечения и имели самый низкий уровень через 1 мес. после лучевой терапии. Хотя и отмечалось их постепенное улучшение, показатели не достигали исходных значений и к 2-летнему сроку наблюдения. При последнем обследовании у 70 % больных показатели легочных тестов были умеренно снижены, однако лишь у одного больного отмечены клинические проявления в виде одышки при нагрузке. Рентгенологически выявлен парамедиастинальный фиброз ткани легких. У него же имели место множественные спонтанные пневмотораксы, потребовавшие оперативного лечения. При первичном лечении этого пациента проведено мантильное облучение лимфатических узлов в СОД 20 Гр и облучение ткани легких в СОД 13 Гр. Суммарная доза блеомицина составила всего 20 мг/м<sup>2</sup>. В заключение авторы отмечают, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, поскольку полученные результаты не позволяют однозначно высказаться о роли доз облучения и блеомицина в развитии легочных осложнений.

В клинике НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова для диагностики ранней и поздней пневмотоксичности помимо исследования функциональных легочных тестов, активно используется компьютерная томография (КТ).

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Больной П., 18 лет, получал лечение по поводу лимфомы Ходжкина IIIa ст. с поражением шейно-надключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов. Лечение состояло из 6 циклов полихимиотерапии и консолидирующего облучения в режиме IF. Кумулятивная доза блеомицина составила 108 мг/м<sup>2</sup>. После завершения лечебной программы пациент наблюдался в поликлинике института. Спирограмма была без патологии. КТ проводилась на мультиспиральном томографе Brilliance-64 (Philips) толщиной среза 2 мм с построением объемных реконструкций изображения. Градиент плотности участков нормальной и уплотненной легочной ткани доходил до 112 HU. При контрольной КТ органов грудной клетки с построением трехмерных реконструкций с помощью приложения «Volume rendering», выполненной через 6 мес. после завершения специфиче-



Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки пациента П., 18 лет. Диффузный пульмонит (острая лекарственная пневмотоксичность)

ской лекарственной терапии, визуализация объема заключалась в присвоении значения затененности и цвета каждому вокселю в соответствии с заданными параметрами. На экран были выведены объемные данные, улучшающие зрительное восприятие имевшихся КТ-данных. На рисунке 1 представлена объемная реконструкция с помощью приложения «Volume rendering»: участки пониженной пневматизации — желто-зеленый спектр, области нормальной воздушности — фиолетовый спектр. Заключение: диффузный пульмонит.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Больная Ч. в возрасте 15 лет лечилась в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова по поводу лимфомы Ходжкина IIIA<sub>0</sub> ст. с поражением шейно-надключичных, медиастинальных лимфатических узлов, селезенки. Было проведено 6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD и последующее консолидирующее облучение вовлеченных зон в дозе 36 Гр. Кумулятивная доза блеомицина составила 144 мг/м<sup>2</sup>. Через 2 года сохранялась полная ремиссия основного заболевания. При контрольном обследовании жалоб не предъявляла. Однако при КТ органов грудной клетки с использованием приложения «Volume rendering» диагностирован парамедиастинальный (постлучевой) и диффузный пневмофиброз (рис. 2).

На спирограмме отмечены рестриктивные изменения (рис. 3).

Появление острого пульмонита требует обязательной отмены блеомицина, проведения системной антибактериальной и противовос-

палительной терапии, перехода на схемы лечения препаратами, не обладающими пневмотоксичностью.

Диагностика поздней пневмотоксичности затруднена, т.к. при этом осложнении клиническая симптоматика, как правило, отсутствует, либо выражена в умеренной и незначительной степени (одышка при нагрузке, склонность к тахикардии). Для ранней диагностики такого состояния необходимо тщательное ежегодное обследование с контролем лабораторных тестов, включая спирометрию и измерение DLCO, а также контрольная рентгенография и КТ органов грудной клетки. Градиент плотности легочной ткани сравнительно мал для визуальной оценки умеренно выраженного диффузного пневмофиброза, и использование трехмерных реконструкций изображений

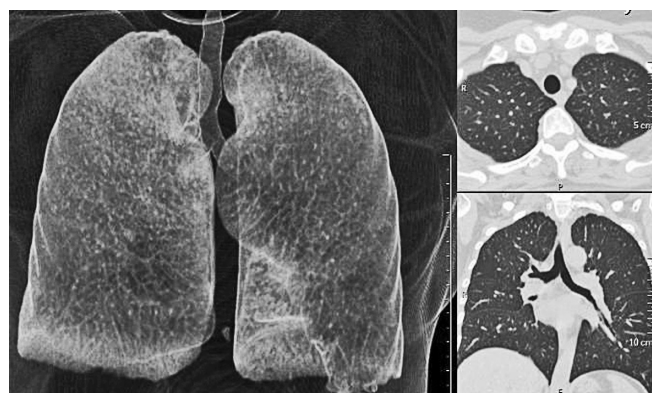


Рис. 2. Компьютерная томография грудной клетки пациентки Ч., 22 года. Парамедиастинальный (постлучевой) и диффузный пневмофиброз

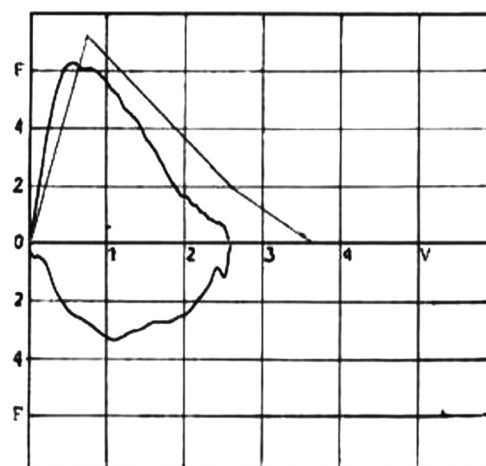


Рис. 3. Спирограмма пациентки Ч., 22 года. Рестриктивные изменения: FVC — 2,57 л/с (↑), FEV — 2,37 л/с (условная норма), FEV/FVC (индекс Тиффно) — 92,25 % (↑). Легкое снижение жизненной емкости легких — 70,4 %, повышение индекса Тиффно — 128 %, должное значение 72 %. Нарушение вентиляционной функции легких по рестриктивному типу

с помощью приложения «Volume rendering» позволяет улучшить восприятие данных, при этом не требуется дополнительное сканирование исследуемой области (лучевая нагрузка минимальна).

Своевременная диагностика и лечение пневмотоксичности может предотвратить раннюю инвалидизацию пациента, тем самым улучшив качество его жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bauer K.A., Skarin A.T., Balikian J. Pulmonary complication associated with combination chemotherapy programs containing bleomycin. *Am. J. Med.* 1983; 74: 557–63.
2. Bossi G., Cerveri I., Volpini E. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 19–24.
3. Fryer C.J., Hutchinson R.J., Krailo M. Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 1971–80.
4. Hunger S.P., Link M.P., Donaldson S.S. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2160–6.
5. Marina N.M., Greenwald C.A., Fairclough D.L. Serial pulmonary function studies in children treated for newly diagnosed Hodgkin's disease with mantle radiotherapy plus cycles of cyclophosphamide, vincristine, and procarbazine alternating with cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. *Cancer.* 1995; 75: 1706–11.
6. Levi J.A., Raghavan D., Harvey V. The importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis germ cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1300–5.
7. Lund M.B., Kongerud J., Nome O. Lung function impairment in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1995; 6: 495–501.
8. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest.* 2001; 120: 617–24.
9. Tashiro M., Izumikawa K., Yoshioka D. Lung fibrosis 10 years after cessation of bleomycin therapy. *Tohoku J. Exp. Med.* 2008; 216: 77–80.
10. Uzer I., Ozguroglu M., Uzer B. Delayed onset bleomycin-induced pneumonitis. *Urology.* 2005; 66: 23–5.

## ◆ Информация об авторах

*Кулева Светлана Александровна* — д-р мед. наук, профессор, заведующая. Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru).

*Белогурова Маргарита Борисовна* — д-р мед. наук, профессор, заведующая. Кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru).

*Иванова Светлана Вячеславовна* — врач отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru).

*Мельник Лариса Ивановна* — научный сотрудник. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru).

*Kulyova Svetlana Aleksandrovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru).

*Belogurova Margarita Borisovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Oncology, Pediatric oncology and Radiation therapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru).

*Ivanova Svetlana Viacheslavovna* — Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru).

*Melnik Larisa Ivanovna* — Researcher of N.N. Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru).



## МЕДИЦИНСКИЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© А.В. Богданова<sup>1</sup>, Ц.В. Зандаков<sup>2</sup>, А.В. Тишков<sup>1</sup>, Л.А. Желенина<sup>3</sup>, Т.В. Сергеев<sup>4</sup>, М.В. Куропатенко<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 38 Федерального медико-биологического агентства России» Сосновый Бор, Ленинградская область;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ФАНО, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены сведения о применении современных медицинских информационных систем (МИС) в медицине Российской Федерации, в том числе в педиатрии. Освещены достижения и проблемы в создании единых унифицированных МИС, диагностических информационных систем. Приведены сведения о существующих опросниках в области оценки качества жизни здоровых и больных пульмонологического профиля. Рассмотрены проблемы диагностики хронических болезней мелких бронхов у детей. Показана важность определения вероятности формирования болезни для применения финансово-обоснованных и информативных методов исследования, направленных на своевременное определение болезни. Включены данные о проведенных в двух регионах РФ исследованиях распространенности хронических заболеваний мелких бронхов у детей при помощи специализированных опросников. Полученные результаты подтвердили высокую чувствительность использованных методов и продемонстрировали существенное превышение реальной распространенности бронхолегочных заболеваний у детей по сравнению с данными статистики по обращаемости. При этом указанные методы скрининг-диагностики не имеют аналогов в педиатрии. МИС с функцией анализа и поддержкой принятия диагностических решений достаточно редки и отсутствуют в пульмонологической практике. Таким образом, есть необходимость создания унифицированных информационных систем диагностики для внедрения в медицинскую практику. В частности, в области детской пульмонологии внедрение МИС, разработанной на основе апробированного опросника, поможет решить проблему своевременного выявления хронической аллергической и неаллергической респираторной патологии у детей на амбулаторном этапе.

**Ключевые слова:** медицинская информационная система; диагностические тест-системы; качество жизни пульмонологического пациента; хронические болезни мелких бронхов.

## THE MEDICAL INFORMATIVE SYSTEMS IN PEDIATRIC PRACTICE – PROBLEMS AND PROSPECTS

© A.V. Bogdanova<sup>1</sup>, C.V. Zandakov<sup>2</sup>, A.V. Tishkov<sup>1</sup>, L.A. Zhelenina<sup>3</sup>, T.V. Sergeev<sup>4</sup>, M.V. Kuropatenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Central medical sanitary unit N 38 of Russian Federal medical biological Agency, Sosnovyj Bor, Leningrad region, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

<sup>4</sup>Research Institute of Experimental Medicine of North-Western Region of RAMS, Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** Data on the use of modern medical information systems (MIS) in Russian medicine, including in pediatrics are presented. Advances and problems in creating a single unified MIS, diagnostic information systems are highlighted. Information about existing questionnaires in the area of life quality assessment of healthy and patients suffering from pulmonological profile are provided. The problems of diagnostics of chronic diseases of small bronchial tubes at children

are observed. It is important to determine the probability of the diseases formation for the usage of financially-based and informative methods of research, aimed at timely identification of the disease are considered. Data of the studies of the prevalence of chronic diseases of the small bronchi of children with the help of specialized questionnaires which were hold in two regions of the Russian Federation are included. The results confirmed the high sensitivity of the methods used and showed a significant excess of the actual prevalence of bronchopulmonary diseases in children compared with statistical data on the uptake. These methods of diagnostics screening have no analogues in pediatrics. MIS with analysis possibility and decision support diagnostic decisions are rather rare, and absent in pulmonary practice. Thus, there is a need for the establishment of unified information systems for diagnostic use in medicine. In particular, in the field of pediatric pulmonology the introduction of an MIS developed on the basis of a proven questionnaire will help to solve the problem of timely detection of chronic allergic and non-allergic respiratory diseases in children in primary care.

**Key words:** medical information system; diagnostic test-systems; the quality of life of pulmonary patients; chronic diseases of the small bronchi.

Одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в России является увеличение объема стационар-замещающих технологий при сокращении сроков и показаний к стационарному лечению. В связи с этим возрастает нагрузка на персонал взрослых и детских поликлиник. Это приводит к необходимости эффективной оперативной обработки и осмысления большого количества информации. Для этого требуется автоматизация соответствующих рабочих процессов. Федеральным законом № 323 «Об основах здоровья граждан Российской Федерации»<sup>1</sup> в права и обязанности медицинских организаций введено создание и ведение медицинских информационных систем, обеспечивающих, прежде всего, персонифицированный учет при осуществлении медицинской деятельности. Понятие «медицинская информационная система» сформировалось не так давно и подразумевает автоматизацию процессов управления медицинской организацией, сбора, учета, хранения и обработки информации, взаимодействия и обмена информацией между всеми участниками системы здравоохранения [9].

В 2008 году впервые в официальном документе правительства РФ переход к комплексной информатизации здравоохранения определен как самостоятельная задача развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года<sup>2</sup>. В 2012–2013 годах в нашей стране была введена в действие государственная программа «Модернизация здравоохранения», направленная на оснащение рабочих кабинетов медицинских учреждений компьютерами и оргтехникой<sup>3</sup>. Это позволяет ав-

томатизировать процессы обработки и учета медицинских данных, в том числе с разбивкой по кодам МКБ-10, начиная с амбулаторного этапа, а также решать частные задачи, например, обеспечивать предварительную запись к специалистам с использованием сети Интернет.

Внедрение диагностических информационных систем, являющееся частью автоматизации медицинской помощи, позволит врачу более оперативно определить вероятность развития конкретной патологии и вид оказания медицинской помощи, что, в свою очередь, приведет к улучшению качества здоровья и жизни пациента и к снижению излишних материальных затрат на лечение [6].

При этом автоматизация процессов принятия решений в отношении предмета медицинской деятельности — этиологии, патогенеза, диагностики, лечения, реабилитации и профилактики заболеваний сложна. Количество факторов, подлежащих унификации и автоматизированной обработке, чрезвычайно велико. В связи с этим большинство разработанных систем поддержки принятия врачебных решений носит, как правило, узконаправленный или экспериментальный характер. Унификация таких программных продуктов является необходимым условием для развития интеграции, совместного использования накопленных банков медицинских данных и внедрения единой информационной системы в сфере здравоохранения [5].

Апробированными элементами будущей единой информационной медицинской системы в области педиатрии можно считать действующие федеральные системы диспансеризации детей, регистры федеральной программы «7 нозологий», врожденных пороков развития и редких заболеваний, мониторинг наследственной патологии, детской инвалидности, смертности и ряд других [10]. Формирование педиатрических регистров происходит на основании персонального учета с последующим объединением информации вплоть до федерального уровня. Конечной целью подобного си-

<sup>1</sup> Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 13.07.2015, с изм. от 30.09.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015).

<sup>2</sup> Проект «Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года». Доступен на: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2012/1-9.pdf> (дата обращения 23.11.2015).

<sup>3</sup> «Программы и мероприятия по модернизации здравоохранения» в ред. Федерального закона от 30.11.2011 № 369-ФЗ, статья 50.2.

стематизированного сбора информации является анализ демографических показателей детского здоровья с последующей оптимизацией планирования потребности в лечебных, фармакологических, медико-социальных услугах и контроль качества их оказания.

### **АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Создание медицинских регистров — автоматизированных систем сбора информации о пациентах, состоящих на учете в медицинской организации, основывается в том числе на применении метода персонального анкетирования. Это психологический вербально-коммуникационный метод, в котором в качестве средства для сбора сведений от респондента используется специально оформленный список вопросов — анкета (опросник, тест-карта). Этот метод может использоваться для массовых исследований оценки качества жизни людей при различных формах патологии, анализировать адекватность терапии и проведения реабилитационных мероприятий, учитывать риски формирования заболеваний.

Существует множество разновидностей медицинских опросников для выявления людей, склонных к тому или иному состоянию. Так, например, в психологии и психиатрии используется тест «Исследование тревожности» (тест Спилберга), он позволяет врачу, прежде всего психотерапевту, психологу, индивидуализировать психоэмоциональное состояние человека и выявить уровень его личностной тревоги для построения дальнейшей тактики ведения данного пациента [2]. On-line версии теста Спилберга очень широко представлены в сети Интернет<sup>4</sup>.

Еще одним примером опросника, который широко используется в современной медицине, может служить «SF-36 Health Status Survey». SF-36 был разработан на основании масштабного исследования исходов заболеваний (Medical outcomes Study), проведенного в США в 80-х годах прошлого столетия. Перевод на русский язык опросника «SF-36 Health Status Survey» и апробация методики его применения была проведена в Санкт-Петербурге сотрудниками «Института клинико-фармакологических исследований». В 1998 году опросник был валидизирован сотрудниками аналитического сектора Межнационального центра исследования качества жизни в Санкт-Петербурге. Данный опросник относится к неспецифическим и используется для оценки качества жизни респондента при различных

заболеваниях. В сети Интернет существуют русскоязычные<sup>5</sup> и англоязычные<sup>6</sup> on-line версии указанного опросника с автоматическим расчетом показателей состояния. Наличие on-line версии опросника позволяет пациентам в любое время осуществлять оценку собственного благополучия и отправлять эти данные лечащему врачу.

Для оценки качества жизни применяется еще один опросник — ВОЗКЖ-100, позволяющий получать как оценку качества жизни человека в целом, так и частные оценки по отдельным сферам и субсферам его жизни. Он разрабатывался по единой методологии, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) (WHOQOL Group, 1993), одновременно на основных мировых языках в 15 исследовательских центрах в странах с различным экономическим уровнем и разными культурными традициями. На русском языке ВОЗКЖ-100 был разработан в Санкт-Петербургском исследовательском центре ВОЗ на базе Института им. В. М. Бехтерева. Данный опросник является универсальным, так как применим к широкому кругу респондентов, и позволяет проводить кросс-культуральные сравнения [7]. Целью данного опросника так же, как и предыдущего, является получение субъективной оценки респондентов о состоянии их здоровья и жизненных условиях. В сети Интернет размещены бланки опросника ВОЗКЖ-100, формулы для расчета значений сфер и субсфер, общего качества жизни<sup>7</sup>. Известен также англоязычный вариант<sup>8</sup>.

### **ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

Наряду с неспецифическими опросниками, существуют стандартизованные широко применяемые специализированные опросники, направленные на выявление и оценку лечения той или иной патологии. Рассмотрим использование метода опросов и анкетирования на примере двух групп наиболее значимых бронхолегочных заболеваний — бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

В 1995 году под эгидой Национального института сердца, легких и крови (National Heart Lung and Blood Institute) и ВОЗ была разработана программа «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (GINA — Global Initiative for Asthma). В рамках дан-

<sup>4</sup> Доступен, например, на: [http://psychojournal.ru/shkala\\_samoocenki.html](http://psychojournal.ru/shkala_samoocenki.html) (дата обращения 23.11.2015).

<sup>5</sup> Доступен на: <https://sites.google.com/site/71microsurgery/home/sf36> (дата обращения 23.11.2015).

<sup>6</sup> Доступен на: <http://www.sf-36.org/demos/SF-36.html> (дата обращения 23.11.2015).

<sup>7</sup> Доступен на: <http://psylab.info> (дата обращения 23.11.2015).

<sup>8</sup> Доступен на: <http://depts.washington.edu/seaqol/WHOQOL-BREF> (дата обращения 23.11.2015).

ной стратегии был разработан ряд опросников для врачей первичного звена:

- опросник для оценки лечения БА (ATAQ — Asthma Treatment Assessment Questionnaire);
- опросник о контроле БА (ACQ — Asthma Control Questionnaire);
- тест по контролю БА (ACT — Asthma Control Test);
- и другие.

Обычно результаты опросников хорошо коррелируют с данными объективных исследований у конкретного больного. Некоторые из них заполняются пациентами самостоятельно перед визитом к врачу, тем самым улучшая взаимопонимание между больным и врачом и повышая контроль течения болезни.

Согласно прогнозу ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ займет 5-е место по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе. В 1998 г. была создана «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). В рамках данной инициативы был разработан опросник, направленный на оценку частоты обострений и выраженности клинических симптомов ХОБЛ (CAT — COPD Assessment Test) и клинический опросник по ХОБЛ (CCQ — Clinical COPD Questionnaire). Одним из самых известных является «Респираторный опросник госпиталя Святого Георгия» (SGRQ — St. George's Respiratory Questionnaire) для больных с ХОБЛ [11]. В данном опроснике вычисляются три компонентные оценки: симптомы, активность, влияние, а также суммарный показатель, характеризующий влияние ХОБЛ на статус здоровья пациента.

Стоит подчеркнуть, что все результаты, полученные методом анкетирования, носят субъективный характер. Дополнительное проведение современного инструментального пульмонологического обследования с применением автоматизированных информационных систем повышает объективность диагностических выводов. В комплекс диагностического пульмонологического оборудования, как правило, входят устройства для проведения рентгенологических, эндоскопических, функционально-диагностических, гематологических, цитологических, бактериологических исследований.

Типичным примером пульмонологической диагностической лаборатории может служить комплекс Quark PFT от Cosmed. Пульмонологические диагностические лаборатории отличаются модульной системой, позволяющей проводить полномасштабное функциональное тестирование легких, определять легочные объемы и вымывание N<sub>2</sub>,

диффузионную способность легких, механику дыхания (MIP/MEP, P<sub>O.1</sub>), сопротивление дыхательных путей (R<sub>occ</sub>/R<sub>int</sub>), спироэргометрию и др. Программное обеспечение диагностического комплекса Quark PFT содержит инструменты, позволяющие врачу проводить обработку данных в автоматизированном режиме [1].

Бодиплетизмографы предназначены для исследования функции внешнего дыхания, измерения растяжимости легких и эргоспирометрии. Эти аппараты состоят из боди-камеры (куда садится человек) с пневмотахографом и компьютера. Их используют для диагностики БА, хронического бронхита, эмфиземы легких и др. Методика позволяет определять все дыхательные объемы, включая те, которые нельзя получить при спирографии, а именно: остаточный объем легких, общую емкость легких, функциональную остаточную емкость. Примером современных бодиплетизмографов могут служить MasterScreen Body (Erich Jaeger) и Power Cube Body (Ganshorn).

## ВНЕДРЕНИЕ ТЕСТ-СИСТЕМ В ПЕДИАТРИЧЕСКУЮ ПУЛЬМОНОЛОГИЮ

Внедрение автоматизированных скрининговых программ в детском возрасте крайне актуально, ведь именно в детстве берут начало все положительные и отрицательные тенденции состояния здоровья на все последующие периоды жизни человека. В детстве решаются вопросы реализации или нереализации генетической программы развития патологии, закладывается потенциал трудоспособности, творческой активности, долголетия и интеллектуальной одаренности.

Для оценки качества жизни детей можно применять адаптированную версию опросника «SF-36 Health Status Survey» или опросник педиатрического качества жизни «Pediatrics Quality of Life» (PedsQL). Для оценки качества здоровья в целом разработан опросник здоровья детей (CHQ — Child Health Questionnaire) в трех модификациях для заполнения детьми и родителями.

Для анализа проблемы поведения, гиперактивности, эмоциональных и коммуникативных проблем, просоциального поведения в детском и подростковом возрасте применяется опросник Сильные стороны и трудности (SDQ — Strengths and Difficulties Questionnaire). Для русскоязычных пользователей существует доступная он-лайн версия<sup>9</sup> с автоматическим подсчетом результатов.

Более часто в педиатрической практике применяются опросники для оценки характера нарушений

<sup>9</sup> Доступен на: <http://www.sdqscore.org/Amber> (дата обращения 23.11.2015).

качества жизни и здоровья при конкретных нозологических формах. Существует ряд опросников качества жизни детей с диагнозом БА:

- опросник для оценки качества жизни при астме (AQLQ12+ — Asthma Quality of Life Questionnaire) для детей 12 лет и старше;
- опросник по качеству жизни при астме (PAQLQ — Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) для детей 7–17 лет;
- и другие.

С целью выявления детей с риском развития рецидивирующих или хронических бронхолегочных заболеваний сотрудниками лаборатории детской пульмонологии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И. П. Павлова был разработан стандартизованный опросник детского возраста. Для определения показателей общей заболеваемости различными формами рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваний у детей, уточнения критериев риска их развития и своевременной диагностики было проведено эпидемиологическое исследование с применением указанного опросника [3]. Было выявлено семикратное превышение, по сравнению с данными официальной статистики, показателей истинной детской заболеваемости бронхиальной астмой, и трехкратное превышение показателей заболеваемости рецидивирующим бронхитом и неаллергическими хроническими обструктивными бронхолегочными заболеваниями (бронхит неуточненный, эмфизема, другая обструктивная легочная патология и бронхоэктатическая болезнь).

Результаты проведенного исследования наглядно продемонстрировали возможности определения реальной заболеваемости детей при применении опросников и анкетирования по сравнению с регистрацией заболеваемости по обращаемости [3]. К сожалению, в числе общедоступных электронных ресурсов, направленных на улучшение сроков диагностики и повышение качества лечебных мероприятий, стандартизированные автоматизированные тест-системы для выявления рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваний в педиатрической практике отсутствуют.

Что касается функциональных диагностических систем, то ряд ограничений накладывается возрастом пациента. Поэтому одно из направлений разработки автоматизированных диагностических пульмонологических систем для обследования детей — это создание приборов, не требующих четкого выполнения команд оператора и умения читать и писать. Одним из методов объективной оценки функции внешнего дыхания у детей является неинвазивный метод оценки акустических параметров дыхательной волны на выдохе методом компью-

терной бронхофонографии. В ряде работ прошлых лет показаны высокие диагностические возможности данного метода при исследовании функции внешнего дыхания у детей раннего возраста с бронхиальной астмой, как в период обострения, так и в период ремиссии [4]. Метод дает возможность детскому пульмонологу объективизировать оценку вентиляционных нарушений и эффекты проводимой терапии. Исследование с помощью компьютерной бронхофонографии проводится при спокойном дыхании, не требует обучения больного каким-либо специальным дыхательным маневрам, поэтому может использоваться с периода новорожденности [8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Насущная потребность практического здравоохранения в научных и практических методах контроля и управления популяционным здоровьем привели к появлению направления развития медицины на стыке с информатикой — создание автоматизированных систем скрининг-диагностики. Тем не менее автоматизированные системы, поддерживающие анкетирование с функциями анализа и алгоритмом принятия диагностических решений, особенно в педиатрической практике, достаточно редки. Для их разработки целесообразно использовать не только зарубежные версии, но и опираться на отечественные анкеты и опросники, апробированные на практике и показавшие высокую чувствительность и эффективность, как, например, представленные выше.

С технической точки зрения в большинстве медицинских учреждений имеются условия для практического применения информационных систем принятия решений на этапах дифференциальной диагностики с учетом различных клинко-морфологических проявлений патологии, определения объема инструментальных и лабораторных диагностических процедур, выбора тактики терапии и оценки динамики заболевания. При ограниченных средствах в системе бюджетного здравоохранения внедрение в работу врача на амбулаторном этапе унифицированной, автоматизированной тест-системы позволит сократить сроки выявления формирующейся патологии и оптимизировать финансовые затраты на проведение необходимого и достаточного объема диагностических мероприятий для установки окончательного диагноза и разработки индивидуальной лечебно-профилактической программы. Повсеместное внедрение единых стандартизованных методов скрининг-диагностики может стать мощным и дешевым средством повышения эффективности работы практического здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н., Аронова Е.В., Глотов С.И. Современные способы мониторингирования свистящих хрипов у больных бронхиальной астмой. Фундаментальные исследования. 2012; 4 (2): 420–4.
2. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: практическое руководство по психологической диагностике. СПб.: Речь; 2005.
3. Богданова А.В., Зандаков Ц.В., Титова О.Н., Бойцова Е.В., Голобородько М.М. Эпидемиологические аспекты хронических болезней мелких бронхов у детей. Вестник современной клинической медицины. Казань. 2015; 8 (2): 43–50.
4. Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н., Селиверстова Н.А., Поденова Т.А. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. Пульмонология. 2002; 5: 33–9.
5. Кобринский Б.А. Единая концепция построения персональных электронных медицинских карт, информационных систем разных уровней и специализированных регистров. Менеджер здравоохранения. 2011; 11: 39–45.
6. Копаница Г.Д., Цветкова Ж.Ю. Европейский опыт и пути развития информатизации системы здравоохранения. Врач и информационные технологии. 2013; 1: 49–53.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание: под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: Олма Медиа Групп; 2007.
8. Тресорукова О.В. Использование бронхофонографии в диагностике бронхолегочных заболеваний у недоношенных детей. Вопросы современной педиатрии. 2007; 5 (6): 133–4.
9. Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А. Информационные технологии в системе контроля здоровья населения. Здравоохранение. 2005; 6: 165–76.
10. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковников И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. Фармакоэкономика. 2011; 4(4): 3–7.
11. Wijkstra P.J., Jones P.W. Quality of life in patient with chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eds: Postma D.S., Siafakas N.M. The European Respiratory Society. Chest. 2012 Jul; 142 (1): 119–27. doi: 10.1378/chest.11–2231.
1. monitoring of whistling wheezing in patients with bronchial asthma]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012; 4 (2): 420–4. (in Russian).
2. Batarshchov A.V. Bazovye psihologicheskie svoystva i samoopredelenie lichnosti: prakticheskoe rukovodstvo po psihologicheskoy diagnostike [Basic psychological characteristics and self-identity: a practical guide to psychological diagnosis]. SPb: Rech'; 2005. (in Russian).
3. Bogdanova A.V., Zandakov C.V., Titova O.N., Boj-cova E.V., Goloborod'ko M.M. Jepidemiologicheskie aspekty hronicheskikh boleznej melkih bronhov u detej [Epidemiological aspects of chronic diseases of the small bronchi in children]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. Kazan'. 2015; 8 (2): 43–50. (in Russian).
4. Geppe N.A., Malyshev B.C., Lisicyn M.N., Seliverstova N.A., Podenova T.A. Bronhofonografija v kompleksnoj diagnostike bronhial'noj astmy u detej [Bronhography in complex diagnostics of bronchial asthma in children]. Pul'monologija. 2002; 5: 33–9. (in Russian).
5. Kobrinskij B.A. Edinaja koncepcija postroenija personal'nyh jelektronnyh medicinskih kart, informacionnyh sistem raznyh urovnej i specializirovannyh registrov [The common concept of creating personal electronic medical records, information systems at different levels and specialized registers]. Menedzher zdavoohranenija. 2011; 11: 39–45. (in Russian).
6. Kopanica G.D., Cvetkova Zh.Ju. Evropejskij opyt i puti razvitija informatizacii sistemy zdavoohranenija [The European experience and ways of healthcare system Informatization development.]. Vrach i informacionnye tehnologii. 2013; 1: 49–53. (in Russian).
7. Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine. 2-e izdanie. pod red. akad. RAMN Ju.L. Shevchenko [Guide to the study of quality of life in medicine. 2nd edition: edited by Acad. RAMS Yu.L. Shevchenko]. M.: Olma Media Grupp; 2007. (in Russian).
8. Tresorukova O.V. Ispol'zovanie bronkhofonografii v diagnostike bronkholegochnykh zabolevanij u nedonoshennykh detey [The use of bronchophony in the diagnosis of bronchopulmonary disease in premature infants]. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2007; 5 (6): 133–4. (in Russian).
9. Caregorodcev A.D., Kobrinskij B.A. Informacionnye tehnologii v sisteme kontrolja zdorov'ja naselenija [Informative technologies in the system of population health control]. Zdravoohranenie. 2005; 6: 165–76. (in Russian).
10. Jagudina R.I., Litvinenko M.M., Sorokovnikov I.V. Registry pacientov: struktura, funkcii, vozmozhnosti ispol'zovanija [Patient's registers: structure, func-

## REFERENCES

1. Abrosimov V.N., Aronova E.V., Glotov S.I. Sovremennye sposoby monitorirovaniya svistjashhih hriпов u bol'nyh bronhial'noj astmoj [Modern methods of

- tion, usage]. *Farmakojekonomika*. 2011; 4 (4): 3–7. (in Russian).
11. Wijkstra P.J., Jones P.W. Quality of life in patient with chronic obstructive pulmonare disease. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Eds: Postma D.S., Siafakas N.M. The European Respiratory Society. *Chest*. 2012 Jul; 142 (1): 119–27. doi: 10.1378/chest.11–2231.

#### ◆ Информация об авторах

*Богданова Алевтина Викторовна* — д-р мед. наук, профессор. Ведущий научный сотрудник лаборатории ХОБЛ НИИ пульмонологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 191089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. E-mail: AlevBogdanova@yandex.ru.

*Bogdanova Alevtina Viktorovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Leading Researcher at COPD laboratory of Pulmonology. First State Medical University of St. Petersburg. 6/8, L. Tolstogo St., St. Petersburg, 191089, Russia. E-mail: AlevBogdanova@yandex.ru.

*Зандаков Цырендоржи Валерьевич* — аспирант, врач-педиатр. ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 38 Федерального медико-биологического агентства России». 188540, Ленинградская область, г. Сосновый Бор, Больничный городок, д. 3/13. E-mail: docent\_do@mail.ru.

*Zandakov Cyrendorzhi Valer'evich* — Postgraduate Student, pediatrician. Central Medical Sanitary unit N 38 Federal Medical. 3/13, Bolnichnij gorodok, Sosnovyj Bor, Leningradskaya oblast, 188540, Russia. E-mail: docent\_do@mail.ru.

*Тишков Артем Валерьевич* — канд. физ.-мат. наук, доцент. Заведующий кафедрой физики, математики и информатики. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 191089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. E-mail: physmatinform@spb-gmu.ru.

*Tishkov Artem Valer'evich* — PhD, Associate Professor, Head of Department of Physics, Mathematics and Informatics. First State Medical University of St. Petersburg. 6/8, L. Tolstogo St., St. Petersburg, 191089, Russia. E-mail: physmatinform@spb-gmu.ru.

*Желенина Людмила Александровна* — д-р мед. наук, профессор, заведующий. Кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: jelenina@mail.ru.

*Zhelenina Ludmila Alekszndrovna* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitologii AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: jelenina@mail.ru.

*Сергеев Тимофей Владимирович* — аспирант, научный сотрудник отдела экологической физиологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: stim9@yandex.ru.

*Sergeev Timofei Vladimirovich* — Postgraduate Student, Researcher of the Department of Ecological Physiology. Institute of Experimental Medicine. 12, Akademika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: stim9@yandex.ru.

*Куропатенко Мария Валентиновна* — канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отдела экологической физиологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: mvkur@yahoo.com.

*Kuropatenko Mariya Valentinovna* — MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher of the Department of Ecological Physiology. Institute of Experimental Medicine. 12, Akademika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: mvkur@yahoo.com.



## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

© В. Н. Тимченко, С. Л. Баннова, А. В. Федорова, А. Н. Назарова

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

**Резюме.** В лекции представлены результаты многолетних собственных исследований и анализа данных литературы по клинической картине и терапии острого инфекционного мононуклеоза Эпштейн–Барр вирусной природы у детей. Дана подробная характеристика ведущим клиническим синдромам, таким как лихорадка, интоксикация, лимфопролиферативный, гепатолиенальный, синдром экзантемы. Разработаны клинико-лабораторные критерии оценки степени тяжести болезни. Принципы медикаментозной терапии представлены в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколом лечения) и стандартами оказания медицинской помощи детям с инфекционным мононуклеозом. В комплексной терапии ведущее место занимают этиотропные и иммуотропные средства. В педиатрической практике наиболее широко применяется комбинированный противовирусный и иммуотропный препарат виферон, который назначают по 150 000 МЕ — детям до 7 лет, по 500 000 МЕ — детям 7–12 лет и по 1 000 000 МЕ — детям старше 12 лет и взрослым 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 10 дней. После курса терапии вифероном отмечается достоверное сокращение сроков лихорадочного периода и интоксикации, затруднения носового дыхания и лимфопролиферативного синдрома, существенное уменьшение длительности пребывания пациентов в стационаре. Виферон оказывает также положительное влияние на скорость нормализации гемограммы и гемостазиологических показателей, таких как протромбиновое время и активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время. Индукторы синтеза эндогенного интерферона (анаферон детский, циклоферон, деринат) обуславливают длительную циркуляцию в крови собственных интерферонов. Антибактериальная терапия проводится при паренхиматозном тонзиллите с учетом чувствительности выделенной микрофлоры. Симптоматическая терапия включает использование жаропонижающих, сосудосуживающих, антигистаминных средств. При развитии токсико-аллергической сыпи применяют виферон-мазь, виферон-гель, аллергоферон.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз Эпштейн–Барр вирусной этиологии; клиническая картина; критерии оценки тяжести течения; современная диагностика; принципы современной терапии; Виферон.

## CLINICAL AND LABORATORY CRITERIA OF GRAVITY AND THE PRINCIPLES OF TREATMENT OF ACUTE INFECTIOUS MONONUCLEOSIS, EPSTEIN–BARR VIRUS ETIOLOGY OF THE CHILDREN

© V. N. Timchenko, S. L. Bannova, A. V. Fedorova, A. N. Nazarova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** The lecture presents the results of many years own research and analysis of the literature on the clinical presentation and therapy of acute infectious mononucleosis, Epstein–Barr viral nature of children. The detailed characterization of the leading clinical syndromes such as fever, intoxication, lymphoproliferative, hepatolienalny syndrome, exanthema. The clinical and laboratory criteria for evaluating the severity of the disease. Principles of drug therapy are presented in accordance with clinical guidelines (treatment protocol) and standards of care for children with infectious mononucleosis. In the treatment leading place etiotropic and immunotropic funds. In pediatric practice, the most widely used and combined antiviral drug viferon immunotropic who appoint 150 000 IU — children up to 7 years, 500 000 IU — children 7–12 years and 1 000 000 IU — children over 12 and adults 2 times per day every 12 hours within 10 days. After a course of therapy with interferon will be a significant reduction in terms of the febrile period and intoxication, difficulty breathing and nasal lymphoproliferative syndrome, a significant reduction in the duration of hospital stay. Viferon also has

a positive effect on the speed of the normalization of the hemogram and hemostasis indicators, such as prothrombin time and activated partial (partial) thromboplastin time. Synthesis of endogenous interferon inducers (anaferon children, tsikloferon, derinat) cause prolonging circulars in the blood of its own interferon. Antibiotic therapy is conducted at par-enchymatous tonsillitis, taking into account the sensitivity of selected microorganisms. Symptomatic therapy includes the use of fever-reducing, vasoconstrictors, antihistamines. With the development of toxic-allergic rash viferon-apply ointment, gel viferon, allergeferon.

**Key words:** infectious mononucleosis; Epstein–Barr viral etiology; clinical presentation; the criteria for evaluation of severity; modern diagnostics; principles of modern therapy; Viferon.

**Инфекционный мононуклеоз (Mononucleosis infectiosa)** — инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, синдромом интоксикации, увеличением лимфатических узлов, поражением рото- и носоглотки, гепатоспленомегалией и появлением в периферической крови атипичных мононуклеаров.

Международная классификация по МКБ-10:

B27.0 — мононуклеоз, вызванный  $\gamma$ -герпетическим вирусом.

**Этиология, эпидемиология и патогенез** хорошо изучены [3, 4, 5, 9, 13, 14]. Возбудителем является вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), который относится к семейству герпесвирусов, подсемейству  $\gamma$ -вирусов (4-го типа).

ВЭБ имеет сферическую форму, диаметром 120–150 нм, содержит ДНК в виде двойной спирали, окруженной капсидом иксоэдральной симметрии; нуклеокапсид заключен в оболочку. В процессе репликации вируса экспрессируется свыше 70 вирусспецифических белков. Определены иммуногенные белки, выявление антител к которым позволяет дифференцировать стадию инфекции: EA (Early antigen) — ранний антиген, включает белки p54, p138; EBNA-1 (Epstein–Barr nuclear antigen) — ядерный антиген, белок p72; VCA (Viral capsid antigen) — капсидный антиген, включает комплекс белков p150, p18, p23; LMP (Latent membraneprotein) — латентный мембранный белок, gp125. Существуют два штамма ВЭБ (тип А и тип В).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинико-лабораторная характеристика ВЭБ-инфекционного мононуклеоза, критерии оценки тяжести, особенности заболевания в различных возрастных группах, характер осложнений описаны многими авторами [2, 6, 12].

**Типичная форма** инфекционного мононуклеоза. **Инкубационный период** колеблется от 4 до 50 сут.

**Начальный период** характеризуется появлением и постепенным нарастанием клинических симптомов: повышением температуры тела, затруднением

носового дыхания (при отсутствии явлений ринита), вялостью, снижением аппетита.

**Период разгара.** В большинстве случаев заболевание начинается остро. **Синдром лихорадки** — температура тела повышается до 39–40 °С. **Синдром интоксикации** — больные жалуются на головную боль, нарушение сна, снижение аппетита. **Лимфопролиферативный синдром** — затруднение носового дыхания, увеличение лимфатических узлов (особенно шейной группы), острый фарингит с гипертрофией лимфоидной ткани, наличие острого аденоидита и острого тонзиллита, гепатоспленомегалии.

**Синдром поражения лимфатических узлов.** У большинства больных лимфатические узлы начинают увеличиваться в размерах с первых суток болезни одновременно с развитием синдрома острого тонзиллита. Обычно поражаются все группы шейных лимфатических узлов, особенно передние и заднешейные. При пальпации они плотные, множественные (в виде «пакетов» или «цепочек»), малоблезненные или безболезненные. Кожа над лимфатическими узлами не изменена, подкожная клетчатка иногда умеренно пастозна. Нередко в патологический процесс вовлекаются надключичные, подключичные, подмышечные, локтевые, паховые лимфатические узлы, а также внутригрудные и мезентериальные. Увеличение размеров лимфатических узлов сохраняется в течение длительного времени — до 3–4 недель и более.

**Синдром поражения рото- и носоглотки.** У большинства больных в течение первых дней болезни развивается острый тонзиллит. Дети жалуются на боль в горле при глотании. При осмотре определяется яркая разлитая гиперемия слизистой оболочки ротоглотки. Нёбные миндалины значительно увеличиваются в размерах за счет отека и воспалительной инфильтрации. Воспаление миндалин может иметь фолликулярный, иногда ложноплеччатый или катаральный характер. При лакунарном тонзиллите в лакунах выявляется воспалительный экссудат, который выходит за их пределы и имеет вид беловато-желтых наложений. Налеты на нёбных миндалинах рыхлые, легко снимаются, кровоточивость тканей отсутствует.

Нередко, помимо поражения небных миндалин, развивается воспаление носоглоточной миндалины (аденоидит) и слизистой оболочки нижней носовой раковины. Возникает затруднение носового дыхания при отсутствии выделений из носа. Дети постоянно дышат ртом, что особенно заметно во время сна. Дыхание становится храпящим. Лицо больного приобретает характерный вид: рот открыт, губы сухие, потрескавшиеся. Отмечаются одутловатость лица, отечность век и переносицы.

Обратное развитие тонзиллита и аденоидита происходит одновременно с исчезновением остальных симптомов. После очищения миндалин от налетов слизистая оболочка ротоглотки остается гипертрофированной и разрыхленной в течение нескольких недель, гипертрофия небных миндалин сохраняется, как правило, длительно.

*Синдром гепатоспленомегалии* обнаруживается обычно к концу 1-й недели болезни. Особенно характерным является увеличение размеров селезенки, которые значительно возрастают к 4–10-м суткам болезни. Размеры печени достигают максимума к 7–10-м суткам от начала заболевания, при ее пальпации отмечается незначительная болезненность. Гепатомегалия нередко сопровождается жалобами на боль в животе, иногда наблюдаются желтуха и потемнение мочи. Размеры селезенки у большинства пациентов нормализуются в более ранние сроки. Гепатомегалия сохраняется длительно, печень сокращается медленно, нередко только к концу первого — началу второго месяца с момента заболевания.

*Синдром поражения кожи.* Сыпь у больных инфекционным мононуклеозом может быть одним из синдромов болезни. Однако чаще она является токсико-аллергической реакцией на применение лекарственных средств (аминопенициллинов и др.).

*Синдром экзантемы* (у 10–15%). Сыпь появляется преимущественно в начале первой недели болезни. Экзантема полиморфная, преимущественно мелкопятнистая, необильная, неяркая. Локализация сыпи — грудь, живот, спина, верхние и нижние конечности; располагается на неизменном фоне кожи. Длительность — 3–5 суток.

*Токсико-аллергическая экзантема* (у 25–30%). Сыпь, как правило, обусловлена применением аминопенициллинов (флемоксин солютаб, аугментин, амоксиклав, амоксициллин). Сыпь появляется в конце первой-начале второй недели болезни. По морфологии — имеет выраженный пятнисто-папулезный характер, ярко-красного или багрового цвета, с тенденцией к слиянию, развитию крупных, возвышающихся над уровнем кожи пятен. Возможно наличие ангулярных элементов и геморрагических (петехии, экхимозы). Выражен кожный зуд, часто отмечает-

ся отечный компонент. Локализация — различная, чаще на туловище, реже — на конечностях и лице; располагается на неизменном фоне кожи. Сохраняется 1–2 недели, возможна пигментация, особенно на ногах.

*Синдром цитолиза печеночных клеток и нарушения пигментного (билирубинового) обмена печени.* Поражение печени может сопровождаться синдромом цитолиза, характеризующегося гиперферментемией — повышением аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, как правило, не более чем в 10 раз по сравнению с нормативными показателями. Нарушение билирубинового обмена печени, встречается редко и характеризуется кратковременностью. Биохимические маркеры холестаза выражены незначительно, и чаще регистрируются у детей старшего возраста с предшествующим поражением желчевыводящих путей паразитарной (лямблиоз кишечника) или инфекционной (вирусные гепатиты) патологией.

*Синдром изменений в периферической крови.* У больных с типичными формами инфекционного мононуклеоза отмечают лейкоцитоз, увеличение количества одноподобных элементов белой крови (лимфоцитов, моноцитов, плазматических клеток). Характерно появление атипичных мононуклеаров, доля которых превышает 10%. Атипичные мононуклеары — крупные округлые или овальные клетки (15–30 мкм) с вакуолизированной цитоплазмой. Ядро неправильной формы расположено эксцентрично, незначительно вдавлено. Протоплазма широкая со светлым поясом вокруг ядра, характерна выраженная базофилия по периферии. Обычно атипичные мононуклеары появляются на 1-й неделе болезни и сохраняются в течение 2–3 недель, иногда небольшое количество этих клеток обнаруживается в течение 2–3 месяцев после болезни. Количество сегментоядерных нейтрофилов обычно снижено. СОЭ ускорена умеренно. Показатели красной крови и количество тромбоцитов, как правило, не изменены.

*Период реконвалесценции* продолжается 3–4 недели. В этом периоде самочувствие больного улучшается, температура тела нормализуется, уменьшаются размеры печени, селезенки, лимфатических узлов.

*По тяжести* выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую степень тяжести острого инфекционного мононуклеоза (табл. 1).

## ДИАГНОСТИКА

*Клинико-эпидемиологические опорно-диагностические признаки острого инфекционного мононуклеоза:* характерный эпиданамнез, высокая длительная

Таблица 1

Клинико-лабораторные критерии оценки степени тяжести острого инфекционного мононуклеоза

| Признаки                                                               | Характеристика признака                                                    |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | легкая степень тяжести                                                     | средняя степень тяжести                                                                                                                             | тяжелая степень тяжести                                                                                                                                                    |
| Выраженность и продолжительность лихорадки                             | Повышение температуры тела до 38,5 °С, длительность — 3–5 суток            | Повышение температуры тела до 38,6–39,5 °С, длительность — 6–10 суток                                                                               | Повышение температуры тела свыше 39,5 °С, длительность более 10 суток                                                                                                      |
| Выраженность и длительность интоксикации                               | Выражена умеренно, 3–5 суток                                               | Выражена, 6–10 суток                                                                                                                                | Выражена значительно, более 10 суток                                                                                                                                       |
| Носовое дыхание                                                        | Умеренно затруднено                                                        | Выраженное затруднение                                                                                                                              | Отсутствует                                                                                                                                                                |
| Пастозность век, одутловатость лица                                    | Отсутствуют или умеренные                                                  | Выраженные                                                                                                                                          | Резко выраженные                                                                                                                                                           |
| Увеличение лимфатических узлов                                         | Переднейшейных и заднейшейных лимфоузлов — до 1,0–1,5 см                   | Переднейшейных и заднейшейных лимфоузлов до 2,0–2,5 см, как правило, «цепочкой»; возможно увеличение подмышечных, паховых и других групп лимфоузлов | Переднейшейных и заднейшейных лимфоузлов более 2,5 см, как правило «пакетами»; характерна полиаденопатия в том числе увеличение внутрибрюшных и мезентериальных лимфоузлов |
| Отек подкожной клетчатки шеи                                           | Отсутствует                                                                | Умеренный                                                                                                                                           | Выраженный                                                                                                                                                                 |
| Изменения в ротоглотке                                                 | Гипертрофия небных миндалин I ст., катаральный или фолликулярный тонзиллит | Гипертрофия небных миндалин II ст., лакунарный тонзиллит                                                                                            | Гипертрофия небных миндалин III ст., ложноплеччатый или некротический тонзиллит                                                                                            |
| Степень увеличения печени (ниже края реберной дуги)                    | До 1,0–2,0 см                                                              | 2,0–3,0 см                                                                                                                                          | Более 3,0 см                                                                                                                                                               |
| Степень увеличения селезенки                                           | До 1,0 см                                                                  | 1,0–2,0 см                                                                                                                                          | Более 2,0 см                                                                                                                                                               |
| Развитие осложнений                                                    | Редко                                                                      | Имеются                                                                                                                                             | Часто                                                                                                                                                                      |
| Обратное развитие клинических симптомов                                | В течение 2-й недели                                                       | В течение 3–4 недель                                                                                                                                | Более 4–5 недель                                                                                                                                                           |
| Количество атипичных мононуклеаров                                     | До 10 %                                                                    | 10–20 %                                                                                                                                             | Более 20 %                                                                                                                                                                 |
| Увеличение количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов; ускорение СОЭ | до 15 × 10 <sup>9</sup> /л, до 50 %, до 12 %, до 20 мм/ч                   | 15–25 × 10 <sup>9</sup> /л, 50–60 %, 12–15 %, 20–30 мм/ч                                                                                            | более 25 × 10 <sup>9</sup> /л, более 60 %, более 15 %, более 30 мм/ч                                                                                                       |
| Уровень повышения аланинаминотрансферазы                               | В норме или повышен до 60 ед/л                                             | В норме или повышен 60–250 ед/л                                                                                                                     | Повышен более 250 ед/л                                                                                                                                                     |
| Уровень общего билирубина                                              | В норме                                                                    | Возможно повышен                                                                                                                                    | Часто повышен                                                                                                                                                              |

лихорадка, выраженный синдром интоксикации, синдром острого тонзиллита, синдром аденоидита, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия.

**Лабораторная диагностика.** Гематологический метод позволяет в остром периоде болезни выявить в крови характерные изменения: лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, появление атипичных мононуклеаров, доля которых превышает 10%, ускоренная СОЭ.

Серологическая диагностика инфекционного мононуклеоза включает определение гетерофильных антител с помощью реакций гетероагглютинации с эритроцитами различных животных (эритроцита-

ми барана — реакция Пауля–Буннелля в модификации Давидсона; эритроцитами лошади — реакция Гоффа–Бауэра и др.).

Диагноз подтверждается определением специфических антител:

- в остром периоде — IgM VCA присутствуют и снижаются, IgG EA нарастают и персистируют на невысоком уровне, IgG VCA нарастают и персистируют на высоком уровне, IgG NA отсутствуют или имеются в небольшом количестве;
- в периоде реконвалесценции — IgM VCA отсутствуют или имеются в малом количестве, IgG EA

персистируют пожизненно на невысоком уровне, IgG VCA и IgG NA персистируют пожизненно на невысоком уровне.

Молекулярно-генетический метод позволяет выявить ДНК вируса Эпштейна–Барр в крови, слюне.

Иммуноцитогистохимический метод используется для выявления антигенов вируса в лейкоцитах, лимфоцитах периферической крови, в слюне.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводится в соответствии с «Клиническими рекомендациями (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом»<sup>1</sup>, Стандартом первичной медико-санитарной помощи детям при инфекционном мононуклеозе легкой степени тяжести<sup>2</sup>, Стандартом специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе средней степени тяжести<sup>3</sup>, Стандартом специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе тяжелой степени тяжести<sup>4</sup>.

*Противовирусная и иммуномодулирующая терапия* при легкой степени тяжести не проводится, при средней и тяжелой — назначают препараты человеческого рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2 и его индукторы [1, 4, 9].

В настоящее время в педиатрической практике широко используют комбинированный противовирусный и иммуномодулирующий препарат — виферон. Входящие в его состав токоферол ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С) потенцируют активность рекомбинантного интерферона в 10–14 раз. Виферон, как и эндогенные интерфероны, ингибирует репликацию ВЭБ и нормализует иммунный статус больных (иммуномодулирующая активность). Препарат назначают по 150 000 МЕ — детям до 7 лет, по 500 000 МЕ — детям 7–12 лет и по 1 000 000 МЕ — детям старше 12 лет и взрослым 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 10 дней. После курса терапии вифероном отмечается достоверное сокращение

сроков лихорадочного периода и интоксикации, затруднения носового дыхания и лимфопролиферативного синдрома, существенное уменьшение длительности пребывания пациентов в стационаре. Виферон оказывает также положительное влияние на скорость нормализации гемограммы и гемостазиологических показателей, таких как протромбиновое время и активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время [2, 7, 10, 15]. Индукторы синтеза эндогенного интерферона (анаферон детский, циклоферон, деринат) обуславливают длительную циркуляцию в крови собственных интерферонов [8, 11].

*Патогенетическая и симптоматическая терапия.* С целью борьбы с гипертермией применяют методы физического охлаждения (холод в проекции крупных сосудов), для фармакотерапии препаратами выбора являются ибупрофен и парацетамол. Ибупрофен (нурофен для детей в форме ректальных суппозиториях) применяют в возрастной группе от 3 месяцев до 2 лет, суспензии — от 3 месяцев до 12 лет, нурофен в таблетках — от 6 лет и старше), используют в разовой дозе 5–10 мг/кг, 3–4 раза в сутки. Дезинтоксикационная терапия проводится внутривенным введением глюкозо-солевых растворов, реамберина и др. По показаниям назначают гепатопротекторы — эссенциале, карсил, галстена. При средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести инфекционного мононуклеоза с выраженными проявлениями лекарственной аллергии, при угрожающем назофарингеальном отеке, отеке головного мозга, неврологических осложнениях используют глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон). Антибактериальную терапию (цефалоспорины, макролиды) проводят при паренхиматозном тонзиллите с учетом чувствительности выделенной из ротоглотки микрофлоры. Используют макролиды (рокситромицин, кларитромицин, азитромицин), цефалоспорины 1–2 поколений (цефазолин, цефалексин, цефуроксим). Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавулат) применять не рекомендуется вследствие частого развития побочных реакций (экзантемы). Проводят полоскание (орошение) ротоглотки растворами фурацилина, йодиола, мирамистина. При рините используют капли с фурацилином и адреналином, софрадекс, називин, виброцил, полидекса; при развитии конъюнктивита — офтальмоферон; при кашле — либексин, амброгексал, лазолван. У больных с токсико-аллергической сыпью, наряду с глюкокортикоидами и антигистаминными средствами, местно используют виферон-мазь, виферон-гель, аллергоферон.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом, заседание профильной комиссии 09.11.2013 г., код протокола 91500.11. В 27.0 01-2013.

<sup>2</sup> Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при инфекционном мононуклеозе легкой степени тяжести, 2012, приказ № 796н, Собрание законодательства РФ, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446.

<sup>3</sup> Стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе средней степени тяжести, 2012, приказ № 801н, Собрание законодательства РФ, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446.

<sup>4</sup> Стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекционном мононуклеозе тяжелой степени тяжести, 2012, приказ № 802н, Собрание законодательства РФ, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баннова С.Л. Сравнительная характеристика инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной природы у детей дошкольного и школьного возраста. Ученые записки СПб мед. универ. им. акад. И.П. Павлова. СПб.: Изд. СПбГМУ, 2010; 17 (2): 43–5.
2. Инфекционные болезни у детей: Учебник для педиатрических факультетов медицинских ВУЗов. Под ред. проф. В.Н. Тимченко. СПб.: СпецЛит; 2012.
3. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: рук-во для врачей. В.А. Асаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. СПб: СпецЛит; 2013.
4. Калинина Н.М., Тимченко В.Н., Баннова С.Л. Особенности параметров клеточного звена иммунитета у детей дошкольного и школьного возраста, больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии в периоде разгара. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. СПб. 2010; 3: 54–7.
5. Лобзин Ю.В. Вирусные болезни человека. Ю.В. Лобзин, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, В.М. Волжанин. СПб: СпецЛит; 2015.
6. Тимченко В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей. СПб.: 2007.
7. Тимченко В.Н., Баннова С.Л. Особенности гемограммы у больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России. М.; 2013: 66.
8. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Дробаченко О.А. Опыт применения иммуномодулятора Деринат у детей, больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна–Барр вирусной этиологии. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: Материалы IX Конгресса детских инфекционистов России. М.; 2010: 94.
9. Тимченко В.Н., Калинина Н.М., Баннова С.Л. Особенности иммунного статуса детей, перенесших острую Эпштейна–Барр вирусную инфекции. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей. Материалы XII Конгресса детских инфекционистов России. М.; 2014: 69.
10. Тимченко В.Н., Леванович В.В., Михайлов И.Б. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций: справочник. 3 изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2010.
11. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Кошавцева М.Ю. Анаферон детский в терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Сборник материалов XVI Российского национального Конгресса «Человек и лекарство». М.; 2009: 454.
12. Тимченко В.Н., Эпштейн О.И., Сергеева С.А., Павлова Е.Б., Лушнова И.В., Сертакова З.Л., Качанова М.В., Булина О.В., Чернова Т.М., Баннова С.Л., Заболотнева Ю.А., Тарасов С.А. Клиника, диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр вирусной этиологии у детей в современных условиях. СПб.; 2010.
13. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА; 2004.
14. Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей. Эпидемиология и вакцинация. 2010; 5: 45–50.
15. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Зрячкин Н.И., Бережнова И.А. Особенности состояния системы гемостаза и иммунопатологические реакции при Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей. Журнал инфектологии. 2015; 7 (2): 142–5.

## REFERENCES

1. Bannova S.L. Sravnitel'naja harakteristika infekcionnogo mononukleozu Epshtejna-Barr virusnoj prirody u detej doskol'nogo i shkol'nogo vozrasta [The comparative characteristic of an infectious mononucleosis, Epstein–Barre viral nature of the children of preschool and school age]. Uchenye zapiski SPb med. univer. im. akad. I.P. Pavlova. SPb.: Izd. SPbGMU, 2010; 17 (2) 43–5. (in Russian).
2. Infekcionnye bolezni u detej: Uchebnik dlja pediatricheskih fakul'tetov medicinskih VUZov [Infectious diseases of the children: The textbook for pediatric faculties of universities]. Pod red. prof. V.N. Timchenko. SPb.: SpecLit; 2012. (in Russian).
3. Isakov V.A. Gerpesvirusnye infekcii cheloveka: rukovodstvo dlja vrachej [Human herpes virus infection: the guide for doctors]. V.A. Asakov, E.I. Arhipova, D.V. Isakov. 2-e izd., pererab. i dop. SPb: SpecLit; 2013. (in Russian).
4. Kalinina N.M., Timchenko V.N., Bannova S.L. Osobennosti parametrov kletoch'nogo zvena immuniteta u detej doskol'nogo i shkol'nogo vozrasta, bol'nyh infekcionnym mononukleozom Epshtejna–Barr virusnoj jetiologii v periode razgara [Features of parameters of a cellular link of immunity of the children of preschool and school age, patients with an infectious mononucleosis of Epstein–Barre of a virus etiology during the height period]. Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. SPb. 2010; 3: 54–7. (in Russian).
5. Lobzin Ju.V. Virusnye bolezni cheloveka [Viral diseases of the person] Ju.V. Lobzin, E.S. Belozеров, T.V. Beljaeva, V.M. Volzhanin. SPb: SpecLit; 2015. (in Russian).
6. Timchenko V.N. Vozdushno-kapel'nye infekcii v praktike peditra i semejnogo vracha: rukovodstvo

- dlja vrachej vseh special'nostej [Airborne infections in pediatric practice and family doctor: the guide for doctors of all specialties]. SPb: 2007. (in Russian).
7. Timchenko V.N., Bannova S.L. Osobennosti gemogrammy u bol'nyh infekcionnym mononukleozom Jepshtejna–Barr virusnoj jetiologii [Features of a hemogram at patients with an infectious mononukleosis of Epstein-Barre of a virus etiology]. Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki u detej: Materialy XII Kongressa detskih infekcionistov Rossii.M.; 2013: 66. (in Russian).
  8. Timchenko V.N., Bannova S.L., Drobachenko O.A. Opyt primeneniya immunomoduljatora Derinat u detej, bol'nyh infekcionnym mononukleozom Jepshtejna–Barr virusnoj jetiologii [Experience of application of an immunomodulator Derinat of sick children with an infectious mononukleosis of Epstein-Barre of a virus etiology]. Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki u detej: Materialy IX Kongressa detskih infekcionistov Rossii.M.; 2010: 94. (in Russian).
  9. Timchenko V.N., Kalinina N.M., Bannova S.L. Osobennosti immunnogo statusa detej, perenessih ostruju Jepshtejna–Barr virusnuju infekcii [Features of the immune status of the children who transferred sharp Epstein–Barre virus infections]. Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki u detej. Materialy XII Kongressa detskih infekcionistov Rossii.M.; 2014: 69. (in Russian)
  10. Timchenko V.N., Levanovich V.V., Mihajlov I.B. Diagnostika, differencial'naja diagnostika i lechenie detskih infekcij: spravocnik [Diagnostics, differential diagnostics and treatment of the children's infections: reference book]. 3 izd. SPb.: JeLBI-SPb; 2010. (in Russian).
  11. Timchenko V.N., Pavlova E.B., Koshhavceva M.Ju. Anaferon detskij v terapii infekcionnogo mononukleozu u detej [Anaferon children's in therapy of an infectious mononukleosis of the children]. Sbornik materialov XVI Rossijskogo nacional'nogo Kongressa «Chelovek i lekarstvo». M.; 2009: 454. (in Russian).
  12. Timchenko V.N., Jepshtejn O.I., Sergeeva S.A., Pavlova E.B., Lushnova I.V., Sertakova Z.L., Kachanova M.V., Bulina O.V., Chernova T.M., Bannova S.L., Zabolotneva Ju.A., Tarasov S.A. Klinika, diagnostika i lechenie infekcionnogo mononukleozu Jepshtejna–Barr virusnoj jetiologii u detej v sovremennyh usloviyah [Clinic, diagnostics and treatment of an infectious mononukleosis of Epstein-Barre of a virus etiology of the children in modern conditions]. SPb.; 2010. (in Russian).
  13. Uchajkin V.F. Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam u detej [The guide to infectious diseases of the children]. M.: GJeOTAR-MEDICINA; 2004. (in Russian).
  14. Hmylevskaja S.A., Zajceva I.A. Kliniko-jepidemiologicheskie aspekty infekcionnogo mononukleozu u detej [Clinical and epidemiological aspects of an infectious mononukleosis of the children]. Jepidemiologija i vakcinacija. 2010: 5: 45–50. (in Russian).
  15. Hmylevskaja S.A., Zajceva I.A., Zrjachkin N.I., Berezhnova I.A. Osobennosti sostojaniya sistemy gemostaza i immunopatologicheskie reakcii pri Jepshtejna–Barr virusnoj infekcii u detej [Features of a condition of system of a hemostasis and immunopathological reactions at Epstein–Barre of a viral infection of the children]. Zhurnal infektologii. 2015: 7 (2): 142–5. (in Russian).

## ◆ Информация об авторах

*Тимченко Владимир Николаевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г.Данилевича ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: timchenko220853@yandex.ru

*Баннова Светлана Леонидовна* — канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г.Данилевича ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: detinfection@mail.ru

*Федорова Анна Владимировна* — ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г.Данилевича. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: aanna.fedorova@gmail.com

*Назарова Анна Николаевна* — ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г.Данилевича. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: anyta19@bk.ru

*Timchenko Vladimir Nikolaevich* — 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. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: timchenko220853@yandex.ru

*Bannova Svetlana Leonidovna* — MD, PhD, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru

*Fedorova Anna Vladimirovna* — Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: aanna.fedorova@gmail.com

*Nazarova Anna Nikolaevna* — Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: anyta19@bk.ru



## У ИСТОКОВ СПБГПМУ: ПАМЯТИ ОСНОВАТЕЛЯ КАФЕДРЫ ОПЕРАТИВНОЙ ХИРУРГИИ И ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ПРОФЕССОРА Ф. И. ВАЛЬКЕРА

© Г. О. Багатурия, А. А. Пашко

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

**Резюме.** В статье на основании архивных и печатных источников представлена деятельность крупного ученого, хирурга, анатома, основателя учения о развитии органов и систем человека после рождения. Отмечена его роль, как крупного организатора — основателя и руководителя кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии в Ленинградском педиатрическом медицинском институте. Будучи ближайшим учеником и последователем профессора В. Н. Шевкуненко, он сделал значительный вклад в изучение морфологических особенностей органов и систем в процессе постнатального развития человека. Показаны его выдающиеся способности как организатора и педагога на примере создания кафедр оперативной хирургии в Ташкентском медицинском институте, в Ленинградском педиатрическом институте, в качестве исполняющего обязанности начальника кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии в Военно-Медицинской академии в эвакуации в годы Великой Отечественной войны. Отмечено его участие в организации помощи раненым в годы гражданской, финской войн. Представлены стиль его преподавания, принципы, на которых строились его взаимоотношения с коллегами, студентами, врачами, его роль в воспитании целого поколения известных научных работников-преподавателей. Большое число анатомических фактов по развитию органов и систем человека после рождения, полученных Ф. И. Валькером было подытожено в главном труде его жизни: «Развитие органов у человека после рождения» (1951), — в нем отражено постнатальное развитие нервной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также органов дыхания и пищеварения. Это учение и сегодня, помимо теоретического интереса, имеет большое практическое значение для врачей многих специальностей, прежде всего педиатров и детских хирургов.

**Ключевые слова:** Ф. И. Валькер; Ленинградский педиатрический медицинский институт; кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии; индивидуальная анатомическая изменчивость.

## AT THE ROOT OF SPBSPMU: BY MEMORY OF THE FOUNDER OF THE DEPARTMENT OF OPERATIONAL SURGERY AND TOPOGRAPHIC ANATOMY PROF. F. I. VALKER

© G. O. Bagaturiya, A. A. Pashko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

**Abstract.** This article is about a scientist, a surgeon, an anatomist, a founder of the doctrine of the development of organs and systems of human after birth. It is based on archival and printed sources. His role as an important organizer, founder and a head of the department of operative surgery and topographic anatomy of the Leningrad Pediatric Medical Institute is mentioned. He was the closest student and a follower of Professor V. N. Shevkunenko he made a significant contribution to the study of the morphological features of organs and systems during humans postnatal development. His outstanding abilities as an organizer and teacher are shown on the example of a creation of the department of operative surgery in Tashkent Medical Institute and in Leningrad Pediatric Institute, and also on being an acting head of the department of operative surgery and topographic anatomy at the Military Medical Academy during evacuation in the time of the Great Patriotic War, and participating in the organization of assistance to the wounded soldiers during the Civil, the Finnish wars. His style of teaching, the principles on which he built his relationship with colleagues, students, doctors, and his role in educating of a whole generation of well known scientists and teachers is shown. A large number of anatomical facts of the development of organs and systems of human, obtained by F. I. Valker was summed up in his life's work: "De-

velopment of a human after birth" (1951). The evolution of the postnatal development of the nervous, cardiovascular and urinary systems, as well as respiratory and digestive systems is shown in this big work. This doctrine is still of a practical and theoretical importance for doctors of many specialties, especially pediatricians and pediatric surgeons.

**Key words:** F.I. Valker; Leningrad Pediatric Medical Institute; Department of operative surgery and topographic anatomy; individual anatomical variability.



Рис. 1. Федор Иванович Валькер

Федор Иванович Валькер (8 октября 1889 г., Санкт-Петербург — 14 января 1955 г., Ленинград) основал кафедру оперативной хирургии и топографической анатомии в Ленинградском педиатрическом медицинском институте в 1933 году и возглавлял ее до конца жизни. Являясь представителем классической школы российских, советских анатомов, хирургов, ближайшим учеником и соратником Виктора Николаевича Шевкуненко, он блестяще развил теорию В. Н. Шевкуненко о крайних формах индивидуальной анатомической изменчивости применительно к детскому организму и создал учение о развитии органов и систем человека после рождения [8]. Крупный ученый, чуткий педагог и прекрасный организатор, Федор Иванович Валькер сумел создать кафедру, которая превратилась по существу в научный центр по изучению возрастной анатомии, куда стекались врачи не только Ленинграда, но и других городов страны [5, 6].

Вначале, в 1933 году, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии располагалась в небольшом здании бывшей молочной станции, а впоследствии, в 1935 году, — во вновь отстроенном анатомическом корпусе, где, помимо залов для практических занятий, усилиями Ф. И. Валькера были созданы операционная, гистологическая лаборатория, научный музей, рентгеновский кабинет,

фотолаборатория и т. д. Кафедра по праву стала местом воспитания многих научных работников-преподавателей, ставших впоследствии именитыми профессорами и доцентами, таких как Г. А. Кайсарьянц, М. Н. Гончарова, П. Н. Карленко, А. Н. Серебряков и др.

Но, чтобы достойно оценить вклад Ф. И. Валькера в историю нашего вуза, напомним основные вехи из его жизни и деятельности.

Федор Иванович родился в Петербурге семье мелкого служащего Ивана Юльевича Валькера — провизора аптеки при больнице «Всех скорбящих» (больница сильно пострадала при артобстрелах Ленинграда и в послевоенные годы решено было ее не восстанавливать). После смерти отца все заботы о семье, об образовании детей взяла на себя его мать — Настасья Осиповна. Семья жила в среднем достатке, на пенсию, получаемую от отца. Уже с детства маленький Федор проявил большие способности к музыке и рисованию. Несмотря на ощутимые материальные затруднения, мать всячески содействовала развитию художественных дарований своего сына, обучая его музыке, пению и живописи. Любовь к музыке сохранилась у Федора Ивановича на всю жизнь, он обладал красивым и мягким тенором. Он часто говорил, что музыка духовно обогащает человека, помогает ему в работе и в жизни. А увлечение живописью было настолько сильным, что Федор Иванович всерьез подумывал о поступлении в Академию художеств. Хотя эта мечта не осуществилась, способность к рисованию во многом помогала ему в дальнейшей жизни, в исследовательской работе. Рисунки его в анатомических работах всегда отличались точностью воспроизведения натуры и художественным вкусом [1].

После окончания Петербургского реального училища, Федор Иванович поступил в Военно-медицинскую академию. В годы учебы проявил исключительное трудолюбие, работоспособность и интерес к научным исследованиям. Уже с третьего курса Ф. И. Валькер работал на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии у профессора С. Н. Делицина и одновременно в хирургической клинике у профессора В. А. Опеля. Здесь им были выполнены первые научные исследования: «Об артериях кожи» и «Материалы к вопросу о тромбозе воротной вены». За работу

«Об артериях кожи» (1911) комиссией конференции Военно-медицинской академии, в состав которой входил академик И. П. Павлов, молодой слушатель был удостоен премии.

О своем первом учителе, Федор Иванович писал с большой теплотой и признательностью: «... среди научных специалистов в области топографической анатомии и оперативной хирургии нужно упомянуть С. Н. Делицина, прекрасного лектора и преподавателя... известного своими трудами в области патогенеза подвижной почки... написавшего ряд руководств» [6].

В 1912 году Ф. И. Валькер окончил Военно-медицинскую академию со званием «лекаря с отличием» и был оставлен прозектором на кафедре оперативной хирургии.

В годы Первой мировой войны он служил младшим врачом перевязочного отряда, а затем старшим врачом 30-й артиллерийской бригады. В 1916 году вернулся в Военно-медицинскую академию на кафедру оперативной хирургии, в качестве ассистента у профессора В. Н. Шевкуненко. С этого времени и на протяжении почти 25 лет Федор Иванович работает совместно с В. Н. Шевкуненко, являясь сначала ассистентом, доцентом, а затем вторым профессором кафедры.

В октябре 1917 года Ф. И. Валькер участвовал в организации пунктов скорой помощи для раненых красноармейцев, а в тяжелые годы гражданской войны, во время наступления армии Юденича на Петроград, принимал деятельное участие в эвакуации пострадавших. В 1920 году, через восемь лет после окончания Военно-медицинской академии, Федор Иванович успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Хирургическая анатомия системы воротной вены» под руководством В. М. Шевкуненко.

С 1925 по 1929 г. Ф. И. Валькера направляют на работу в Среднюю Азию, в Ташкентский медицинский институт, для организации кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии. Здесь раскрывается его незаурядный талант руководителя, преподавателя и хирурга. С присущей ему энергией и чувством долга Ф. И. Валькер привлекает к исследовательской работе не только ассистентов кафедры, но и врачей больниц города и района. Вместе со своими помощниками профессорами Х. А. Петросянцем и Б. А. Стекольниковым он сплачивает вокруг себя дружный научный коллектив, поставив преподавание на должную высоту. Много лет спустя, в письмах директору Ташкентского медицинского института, Федор Иванович писал: «С Ташкентским медицинским институтом у меня связаны лучшие воспоминания. Это была первая проба моей самостоятельной профессорской работы» [5].

В 1930 году Ф. И. Валькер возвращается в Военно-медицинскую академию уже зрелым научным руководителем и опытным хирургом, получает звание «профессора Военных Академий», а в 1935 году постановлением ВАКа Наркомздрава СССР утверждается в ученой степени доктора медицинских наук. В стенах Военно-медицинской академии он работает бок о бок с плеядой известных учеников и последователей В. Н. Шевкуненко, с такими, как А. Н. Максименков, П. А. Куприянов, А. Ю. Созон-Ярошевич, А. В. Мельников, Е. М. Маргорин, А. М. Геселевич, М. А. Сресели.

В 1933 году Федор Иванович будучи профессором Военно-медицинской академии был приглашен во вновь созданный Ленинградский педиатрический медицинский институт для создания кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, которую он будет возглавлять до последних дней жизни в течение 22 лет. Ф. И. Валькер отдавал все свое время и силы для постановки учебных занятий со студентами и организации научных исследований с коллективом кафедры. В эти годы закладывался фундамент для изучения важнейшей проблемы — развития органов и систем у человека после рождения. Созданный под руководством Ф. И. Валькера кафедральный научный музей по числу и оригинальности препаратов являлся уникальным в стране. По воспоминаниям старейшего из ныне здравствующих преподавателей кафедры Екатерины Васильевны Савицкой, к моменту ее поступления в аспирантуру к профессору Ф. И. Валькеру, в 1951 году музей уже был. Он представлял собой большие стеклянные музейные шкафы с препаратами, отражающими возрастную анатомическую изменчивость органов и систем по разделам курса топографической анатомии. Например, была большая группа скелетов по возрастам, начиная от плодов и заканчивая взрослыми, набор препаратов спинного мозга, линейка препаратов, отражающих развитие височной кости после рождения, развитие нижней челюсти после рождения, развитие черепа после рождения. Названные препараты выполнялись лично Ф. И. Валькером и лаборантами кафедры П. Т. Тихомировым, М. С. Сергеевой и М. Я. Гедрич, владевшими авторскими оригинальными методиками. Именно Ф. И. Валькер положил начало двум традициям, которые соблюдались и в более позднее время. На каждую лекцию выставлялись препараты и набор хирургических инструментов, соответствующих теме. Задача оснащения наглядным материалом облегчалась близостью расположения лекционной аудитории и кафедрального музея. В перерыве между часами лекции у студентов появлялась возможность подойти поближе и внима-

тельно рассмотреть препараты, а также поддержать в руках инструменты. Вторая традиция касалась аспирантов и соискателей, выполнявших на кафедре диссертационные исследования: каждый из них к моменту апробации своей работы должен был предоставить не только экземпляр своего научного труда, но и один или несколько анатомических препаратов, наиболее четко отражавших сущность выявленных особенностей анатомического строения или методики проведенного анатомического исследования (коррозионные препараты) [7].

Во времена финской войны (1939 г.) Ф.И. Валькер работал хирургом-консультантом эвакогоспиталей Ленинградского фронта. В начале Великой Отечественной войны было принято решение эвакуировать Военно-медицинскую академию из Ленинграда в Самарканд. Кафедра была развернута на новом месте в сжатые сроки и уже в январе 1942 г. началась ее обычная работа. В июне 1942 г. начальник кафедры профессор В.Н. Шевкуненко и его ученик А.Н. Максименков были командированы в Москву для участия в создании Военно-медицинского музея Министерства обороны СССР. На время своего отсутствия Виктор Николаевич поручил Ф.И. Валькеру, как наиболее опытному сотруднику, возглавить кафедру оперативной хирургии и топографической анатомии Военно-медицинской академии. Федор Иванович, осознавая огромную ответственность, блестяще справился с большой организационной работой и педагогической нагрузкой, при этом лично много оперировал раненых и больных в военных госпиталях Самарканда.

Вернувшись из эвакуации в 1944 году в Ленинград, Ф.И. Валькер вновь возглавил кафедру оперативной хирургии в Педиатрическом медицинском институте. Здесь он впервые вводит в учебный процесс циклы занятий с ординаторами. По воспоминаниям старейших сотрудников кафедры Л.Н. Вережагиной и Е.В. Савицкой, начинался цикл занятий с вводной лекции, затем обучающиеся переходили в учебную комнату, где работали на фиксированных взрослых трупах, детских трупах и органокомплексах. Особое внимание уделялось освоению хирургической техники: точности разрезов и доступов, скрупулезному выполнению этапов операции. Один или два раза в неделю Ф.И. Валькер в сопровождении лаборанта с инструментальным ящиком направлялся в морг больницы имени С.М. Кирова, где проходили занятия на нефиксированных трупах. Темы «Аппендэктомия» и «Грыжесечения» проходили на базе хирургического отделения больницы ГОМЗА (ныне «Клиническая больница Святителя Луки»), в котором профессор Ф.И. Валькер был постоянным консультантом. Учащиеся могли ассистировать в опера-

ционной, где больным выполнялись грыжесечения и аппендэктомии, и увидеть сложные хирургические операции, проводимые профессором. Он строго следил за тем, чтобы в хирургическом отделении больницы дежурили все преподаватели кафедры, чтобы не оторваться от клиники. Также серьезно Федор Иванович относился и к подготовке аспирантов. Он считал, что аспирантура — это не только выполнение диссертационного исследования, но и подготовка к преподавательской деятельности. Аспирант должен был присутствовать на лекциях, посещать практические занятия у всех преподавателей, а со второго года аспирантуры сам их вести. На занятия аспиранта приходил сам профессор, а иногда и вся кафедра для того, чтобы затем на кафедральном совещании обсудить методику занятия, выявить и исправить ошибки. Перед аспирантом была поставлена задача прочитать все доступные учебники по оперативной хирургии и топографической анатомии, самому разобраться в теме, составить план занятий, сформулировать вопросы, уметь точно и емко подвести итог занятия [4]. Ф.И. Валькер являлся руководителем 10 докторских и 40 кандидатских диссертаций, многие из которых представляют оригинальные исследования по возрастным особенностям органов и систем человека. Число штатных и внештатных сотрудников, работавших в то время на кафедре, составляло более 50 человек. На кафедральных совещаниях широко обсуждались результаты научных исследований и нередко привлекались видные хирурги, такие как Ю.Ю. Джанелидзе, П.Г. Корнев, А.Ю. Созон-Ярошевич и др.

В 1948 году Федора Ивановича постигло большое несчастье: у него произошло левостороннее ретробульбарное кровоизлияние, после чего появились сильные головные боли и резкое ослабление зрения, в результате чего была произведена тяжелая операция — удаление левого глаза. Совмещать работу заведующего кафедрой Педиатрического медицинского института и заместителя начальника кафедры Военно-медицинской академии стало трудно, и Федор Иванович покидает академию. Последние годы своей жизни Федор Иванович полностью отдал работе на кафедре в Педиатрическом медицинском институте, посвятив себя изучению важнейшей научной проблемы — развитию органов и систем у человека после рождения [6].

Умер Федор Иванович скоропостижно 14 января 1955 года на 65-м году жизни и похоронен на Богословском кладбище.

Большую помощь в жизни и в научной работе оказывала Федору Ивановичу его жена — Мария Николаевна. Она также окончила Военно-медицинскую академию и, кроме того, получила хорошее

музыкальное образование. Их связывала друг с другом не только любовь, но и общность интересов. После кончины Федора Ивановича она принялась за систематизацию и подготовку к изданию его научных работ. Однако смерть любимого мужа отразилась на ее здоровье и она скончалась от кровоизлияния в мозг в 1956 году, через год после смерти Федора Ивановича.

Ф.И. Валькер является автором более чем 70 научных работ и большого числа докладов, посвященных различным вопросам клинической и оперативной хирургии, а также топографической анатомии и истории медицины. Большое число анатомических фактов по развитию органов и систем человека после рождения было подытожено им в оригинальных монографиях: «Топографо-анатомические особенности раннего детского возраста» (1938) [3] и «Развитие органов у человека после рождения» (1951) [2]. В последней из них отражено постнатальное развитие нервной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также органов дыхания и пищеварения. Он являлся активным участником съездов анатомов и хирургов, входил в состав редакции журнала «Вестник хирургии», неоднократно избирался в президиум Ленинградского хирургического общества Пирогова, в правление общества анатомов, гистологов и эмбриологов, а с 1931 года был членом правления Всесоюзной ассоциации хирургов. Ф.И. Валькер был награжден орденами Ленина, Красного Знамени, Красной Звезды и медалями «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За оборону Ленинграда» и др.

Вся жизнь Федора Ивановича Валькера — крупного ученого и организатора — была ярким примером беззаветного служения науке и своему Отечеству.

#### ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ ПЕЧАТНЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ Ф.И. ВАЛЬКЕРА

1. Об артериях кожи. Труды клиники профессора В.А. Оппеля, 1911.
2. Хирургическая анатомия системы воротной вены. Докт. дисс., 1920
3. Анатомические возможности при операциях на полостях среднего уха. Юбилейный сборник И.И. Грекова, 1920.
4. Хирургическая анатомия верхней сагиттальной пазухи. Новый хир. Архив, 1922.
5. К вопросу о хирургическом значении возрастных изменений сосудов. Новый хирургический архив, т. 6, кн.3, 1925.
6. О некоторых ошибках в хирургии. Медицинская мысль Узбекистана, 12, 1928.
7. К хирургии эндокринных желез. Медицинская мысль Узбекистана, 7–8, 1928.
8. К распознаванию эхинококка щитовидной железы. Новый хирургический архив, т. 16, кн. 4, 1928.
9. Некоторые анатомические данные к операциям на печени и на желчных протоках. Вестник хирургии, кн.52, 1929.
10. О эхинококковой болезни в Средней Азии, Вестник хирургии, кн. 48–49, 1929.
11. Значение баугиновой и аппендикулярной заслонок. Вестник хирургии, кн. 56–57, 1930.
12. К оперативному лечению и казуистике так называемых «мозговых грыж». Вестник хирургии, XXX, 87–89, 1933.
13. Судьба инородных тел в организме на основании экспериментальных и клинических наблюдений. Вестник хирургии, 38, 108–109, 1935.
14. Возрастные особенности мочевой системы человека. Труды ВМА им. С.М. Кирова, т. 7, 1936.
15. Экспериментальные данные по вопросу о флебите, тромбозе и эмболии. Сборник трудов, посвященных 40-летию научной и учебной деятельности проф. В.Н. Шевкуненко, Ленинград, 1937.
16. Топографо-анатомические особенности раннего детского возраста. Медгиз, 1938.
17. Сравнительная особенность перевязки вен и артерий желчного пузыря. Сборник трудов, посвященных 50-летию научно-педагогической и общественной деятельности проф. В.Н. Шевкуненко, Ленинград, 1947.
18. Учение проф. В.Н. Шевкуненко о типовой изменчивости. Вестник хирургии, 41, 114–116, 1935.
19. Топографо-анатомические особенности детского возраста и их значение для клиники. Юбилейный сборник 25-летия ЛПМИ, 1940.
20. Пороки развития почек и их значение для клиники. Труды ВМА им. С.М. Кирова, т. 27, 1940.
21. Развитие органов у человека после рождения. Медгиз, 1951.
22. Методы исследования возрастной изменчивости, топографии и строения тканей, органов и систем. Современные методы и техника морфологических исследований. Сборник под ред. Д.А. Жданова, Медгиз, 1955.
23. Морфологические особенности развивающегося организма. Медгиз. 1958.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнов А.Н. Федор Иванович Валькер (к 100-летию со дня рождения). Актуальные проблемы диагностики и лечения в условиях городской многопрофильной больницы. В кн.: Материалы конф. СПб.; 2000: 16–18.
2. Валькер Ф.И. Развитие органов у человека после рождения. Ленинград: Медгиз; 1951.

3. Валькер Ф.И. Топографо-анатомические особенности раннего детского возраста. Ленинград: Медгиз; 1938.
4. Леванович В.В., Пашко А.А. Работа с ординаторами и интернами — вклад кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии в постдипломное образование. В кн.: Актуальные проблемы прикладной анатомии. СПбМАПО; 2004: 16–18.
5. Леванович В.В., Пашко А.А., Карелина Н.Р. Наши учителя. Вестник Педиатрической академии. 2005; вып. 3: 4–7.
6. Морозова Т.И. Федор Иванович Валькер. Ленинград: Изд-во ЛПМИ; 1958.
7. Пашко А.А. Об истории создания музея кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии педиатрического факультета. В кн.: Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 250-летию со дня рождения академика П.А. Загорского — первого заведующего кафедрой анатомии и физиологии Медико-хирургической академии. СПб.; 2014: 47–50.
8. Фомин Н.Ф. Виктор Николаевич Шевкуненко. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО; 2004.
3. Val'ker F.I. Topografo-anatomicheskie osobennosti rannego detskogo vozrasta [Topographic-anatomical features of early childhood]. Leningrad: Medgiz; 1938. (in Russian).
4. Levanovich V.V., Pashko A.A. Rabota s ordinatormi i internami — vklad kafedry operativnoy khirurgii i topograficheskoy anatomii v post-diplomnoe obrazovanie [Working with residents and interns — the endowment of the department of operative surgery and topographic anatomy in post-graduate education]. V kn.: Aktual'nye problemy prikladnoy anatomii. SPbMAPO; 2004: 16–18. (in Russian).
5. Levanovich V.V., Pashko A.A., Karelina N.R. Nashi uchitelya [Our teachers]. Vestnik Peditricheskoy akademii. 2005; vyp. 3: 4–7. (in Russian).
6. Morozova T.I. Fedor Ivanovich Val'ker [Fedor Ivanovich Val'ker] Leningrad: Izd-vo LPMI; 1958. (in Russian).
7. Pashko A.A. Ob istorii sozdaniya muzeya kafedry operativnoy khirurgii i topograficheskoy anatomii peditricheskogo fakul'teta [About the history of the creation of the museum of department of operative surgery and topographic anatomy in pediatric faculty]. V kn.: Materialy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii, posvyashchennoy 250-letiyu so dnya rozhdeniya akademika P.A. Zagorskogo — pervogo zaveduyushchego kafedroy anatomii i fiziologii Mediko-khirurgicheskoy akademii. SPb; 2014: 47–50. (in Russian).
8. Fomin N.F. Viktor Nikolaevich Shevkunenko [Viktor Nikolaevich Shevkunenko]. Sankt-Peterburg: Izdatel'skiy dom SPbMAPO; 2004. (in Russian).

## REFERENCES

1. Bubnov A.N. Fedor Ivanovich Val'ker (k 100-letiyu so dnya rozhdeniya). Aktual'nye problemy diagnostiki i lecheniya v usloviyakh gorodskoy mnogoprofil'noy bol'nitsy [Fedor Walker (In the 100th anniversary of his birth)]. V kn.: Materialy konferentsii. SPb.; 2000: 16–18. (in Russian).
2. Val'ker F.I. Razvitie organov u cheloveka posle rozhdeniya [The evolution of a person after birth]. Leningrad: Medgiz; 1951. (in Russian).

## ◆ Информация об авторах

*Багатурия Георгий Отарович* — д-р мед. наук, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: geobag@mail.ru.

*Пашко Анна Анатольевна* — канд. мед. наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: geobag@mail.ru.

*Bagaturiya Georgy Otarovich* — MD, PhD, Head of Department of Operative Surgery and Topografic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: geobag@mail.ru.

*Pashko Anna Anatolievna* — MD, PhD, Associate Professor of Departmente of Operational Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: geobag@mail.ru.



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора  
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

### НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой

работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

**Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.**

### ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении или передана в редакцию лично. Рукопись представляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами). Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант на CD, DVD или другом электронном носителе. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайтах: <http://nauka.gpma.ru> и <http://pediatr.gpma.ru>.

### 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](mailto:nl@n-l.ru)).

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 переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление,

издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

- 9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

#### ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

**ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ****Статья должна иметь  
(НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):**

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения.

2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, степень, должность, подразделение, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

3. Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Педиатр» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура аннотации: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. **Ключевые слова** (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно вве-

денных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. **Литература** (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author, CC. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

*Книга:* Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

*Глава из книги:* Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г. А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

*Статья из журнала*

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

*Тезисы докладов, материалы научных конф.*

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Акушерская

тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

#### *Авторефераты*

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

#### *Описание Интернет-ресурса*

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&d\\_no=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в спе-

циальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

#### **Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи**

*Книга:* Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B.S., Temkin Ya.S., Likhachev A.G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian)

Radzinskiy V.E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian)

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennyye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian)

*Статья из журнала:* Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian)

#### *Тезисы докладов, материалы научных конф.*

Babiy A.I., Levashov M.M. Novyy algoritn nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian)

Salov I.A., Marinushkin D.N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric

tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian)

#### *Авторефераты*

Petrov S.M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian)

#### *Описание Интернет-ресурса*

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&d\\_no=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (accessed 02.07.2012). (in Russian)

### **ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.**

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке.

#### **Структура основного текста статьи.**

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература.

На отдельных страницах представляются таблицы, рисунки и подписи к рисункам.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

#### **Объем рукописей.**

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — со-

кращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

**Иллюстрации и таблицы.** Число рисунков рекомендуется 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr). При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1. Текст на иллюстрациях должен быть четким. Если нет качественного цифрового изображения, фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге и присланы в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и название статьи.

### **РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ**

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

### **АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА**

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора.

### **АДРЕС РЕДАКЦИИ**

Автовская ул., 17, офис 5А, Санкт-Петербург, 198152.

Тел.: (812) 784-97-51(50), факс: (812) 784-97-51(50); e-mail: [nl@n-l.ru](mailto:nl@n-l.ru). Сайт журнала: <http://pediatr.gpm.ru>.