

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

В. Г. Часнык, М. Каминский

Демографические тенденции, моделирование состояния здоровья популяции и описание старения населения в терминах теории надежности 5

◆ EDITORIAL

V. G. Chasnyk, M. Kaminskiy

Demographic tendencies, modeling of population health and description of population ageing in terms of reliability theory 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

М. М. Костик, Т. С. Лихачева, И. А. Чикова, Н. В. Бучинская, Н. Н. Абрамова, О. В. Калашникова, Р. Крон, В. Г. Часнык

Применение повышенных доз канакинумаба для рефрактерного синдрома активации макрофагов у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: данные двух случаев 14

Г. Г. Хубулава, А. Б. Наумов, С. П. Марченко, В. В. Суворов, И. И. Аверкин, О. В. Невмержицкая, В. В. Зайцев, А. А. Селиверстова, В. В. Андреев, С. В. Власенко

Оценка эффективности реанимационных мероприятий с использованием ЭКМО в модели острой гипоксической остановки кровообращения у свиней (экспериментальное исследование) 20

С. Л. Аврусин, В. Г. Часнык, И. В. Солодкова, Е. В. Синельникова, Я. Н. Бобко, Т. Е. Бурцева

Изонимия как показатель инбридинга в детских популяциях ямальской и гыданской тундры 27

А. С. Егоров, Е. В. Федорова, В. Г. Часнык, М. М. Костик, Л. С. Снегирева, О. В. Калашникова, М. Ф. Дубко, В. В. Масалова, Т. С. Лихачева

Гепсидин — перспективный для дифференциальной диагностики маркер анемии и синдрома макрофагальной активации у детей с ювенильным идиопатическим артритом 42

Е. М. Кучинская, М. М. Костик, Л. С. Снегирева, О. В. Калашникова, М. Ф. Дубко, В. В. Масалова, Т. С. Лихачева

Эффективность применения препарата голимумаб у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита 48

Е. В. Федорова, А. С. Егоров, Т. Аммосова, С. Л. Аврусин, А. В. Сантимов, М. М. Костик, М. Ф. Дубко, О. В. Калашникова, В. В. Масалова, Т. С. Лихачева, Л. С. Снегирева, А. А. Гром, С. Нехай, В. Г. Часнык

Гипотеза о протективной роли мутации CCR5 delta32 при Ювенильном идиопатическом артрите: миф или реальность? 53

◆ ORIGINAL ARTICLES

M. M. Kostik, T. S. Likhacheva, I. A. Chikova, N. V. Buchinskaya, N. N. Abramova, O. V. Kalashnikova, R. Kron, V. G. Chasnyk

Higher-dose canakinumab therapy for refractory macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: two case reports 14

G. G. Khubulava, A. B. Naumov, S. P. Marchenko, V. V. Suvorov, I. I. Averkin, O. V. Nevmerzhitskaya, V. V. Zaytsev, A. A. Seliverstova, V. V. Andreev, S. V. Vlasenko

Evaluating the effectiveness of resuscitation with extracorporeal membrane oxygenation in a model of acute hypoxic cardiac arrest in pigs (experimental study) 20

S. L. Avrusin, V. G. Chasnyk, I. V. Solodkova, E. V. Sinel'nikova, Ya. N. Bobko, T. E. Burtseva

Isonymy as an indicator of inbreeding in child populations of Yamal and Gyda tundra 27

A. S. Egorov, E. V. Fedorova, V. G. Chasnyk, M. M. Kostik, L. S. Snegireva, O. V. Kalashnikova, M. F. Dubko, V. V. Masalova, T. S. Likhacheva

Hepcidin: a promising marker for differential diagnosis of anemia and macrophage activation syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis 42

E. M. Kuchinskaya, M. M. Kostik, L. S. Snegireva, O. V. Kalashnikova, M. F. Dubko, V. V. Masalova, T. S. Likhacheva

Efficacy of golimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis 48

E. V. Fedorova, A. S. Egorov, T. Ammosova, S. L. Avrusin, A. V. Santimov, M. M. Kostik, M. F. Dubko, O. V. Kalashnikova, V. V. Masalova, T. S. Likhacheva, L. S. Snegireva, A. A. Grom, S. Nekhay, V. G. Chasnyk

Hypothesis about the protective role of CCR5delta32 mutation in Juvenile Idiopathic Arthritis: fiction or reality? 53

<i>Е.В. Гайдар, М.М. Костик, Л.С. Снегирева, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Е.Д. Серогодская, А.С. Мацевская, А. Хайнес</i>	<i>E. V. Gaidar, M. M. Kostik, L. C. Snegireva, M. F. Dubko, V. V. Masalova, E. D. Serogodskaya, A. S. Macievska, A. Hynes</i>
Результаты лечения увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, ингибиторами ФНО-альфа 60	Outcomes of treatment of juvenile idiopathic arthritis related uveitis with TNF-alpha inhibitors 60
<i>Т. Аммосова, А.С. Егоров, Е.В. Федорова, С.Л. Аврусин, А.В. Сантимов, С. Нехай</i>	<i>T. Ammosova, A. S. Egorov, E. V. Fedorova, S. L. Avrusin, A. V. Santimov, S. Nekhay</i>
Распространенность мутации CCR5 delta32 среди тундровых ненцев Ямала 65	Prevalence of the CCR5 delta32 mutation in the tundra Nenets of Yamal..... 65
<i>В.П. Шадрин, Т.Е. Бурцева, С.Л. Аврусин, И.В. Солодкова</i>	<i>V. P. Shadrin, T. E. Burtseva, S. L. Avrusin, I. V. Solodkova</i>
Изменение климата, здоровье и благополучие человека в Якутии 70	Climate change, human health and well-being in Yakutia 70
<i>А. Ваках, И.В. Солодкова, Т.Л. Корнишина, Е.В. Малкина, О.В. Шадрина, А.В. Адрианов, В.Г. Часнык</i>	<i>A. Vakakh, I. V. Solodkova, T. L. Kornishina, E. V. Malkina, O. V. Shadrina, A. V. Adrianov, V. G. Chasnyk</i>
Характеристики течения беременности как факторы, определяющие деятельность сердечного осциллятора ребенка в раннем неонатальном периоде 77	Characteristics of pregnancy as determinants of cardiac oscillator of a baby in the early neonatal period of life 77
<i>А.Н. Корнев, Э.И. Столярова, Е.И. Гальперина, Д.М. Гийемар</i>	<i>A. N. Kornev, E. I. Stolyarova, E. I. Gal'perina, D. M. Giyemar</i>
Формирование сенсомоторных механизмов продукции слога на начальном этапе усвоения чтения 85	Formation of sensorimotor mechanisms in syllable production during the initial stage of reading acquisition 85
<i>О.П. Гурина, Е.А. Дементьева, А.Е. Блинов, О.Н. Варламова, В.И. Тимохина</i>	<i>O. P. Gurina, E. A. Dement'yeva, A. E. Blinov, O. N. Varlamova, V. I. Timokhina</i>
Особенности иммунного реагирования при атопии у детей 95	Characteristics of the immune response in children with atopic disorders 95
<i>А.Б. Наумов, М.В. Диденко, С.П. Марченко, В.В. Суворов, И.И. Аверкин, Г.С. Пасенов</i>	<i>A. B. Naumov, M. V. Didenko, S. P. Marchenko, V. V. Suvorov, I. I. Averkin, G. S. Pasenov</i>
Применение временной электрокардиостимуляции после операций на сердце как способ поддержания церебральной перфузии 104	Temporary biventricular pacing after cardiac surgery: a method of supporting cerebral perfusion 104

◆ ОБЗОРЫ

<i>С.П. Марченко, Г.Г. Хубулава, А.Б. Наумов, А.А. Селиверстова, Н.Д. Цыпурдеева, В.В. Суворов, О.В. Невмержицкая, Ю.С. Александрович, Е.С. Кулемин</i>	<i>S. P. Marchenko, G. G. Khubulava, A. B. Naumov, A. A. Seliverstova, N. D. Tsyurdeeva, V. V. Suvorov, O. V. Nevmerzhitskaya, Yu. S. Aleksandrovich, E. S. Kulemin</i>
Патофизиологические принципы и подходы к оценке гемодинамики 110	Pathophysiological principles for evaluating hemodynamic 110
<i>В.Л. Эмануэль, А.Б. Чухловин, А.Т. Трет'як, Л.П. Востокова, М.Ю. Севостьянова</i>	<i>V. L. Emanuel', A. B. Chukhlovin, A. T. Tret'yak, L. P. Vostokova, M. Yu. Sevost'yanova</i>
Современное состояние диагностики мочекаменной болезни у детей 118	Current diagnostics of the childhood urolithiasis 118

◆ ИНФОРМАЦИОННЫЕ СООБЩЕНИЯ

<i>П.Р. Фогт, Г.Г. Хубулава, С.П. Марченко</i> «Евразия-Сердце» — международное сотрудничество в кардиохирургии 127	<i>P. R. Fogt, G. G. Khubulava, S. P. Marchenko</i> EurAsia Heart — international cooperation in cardiovascular surgery 127
---	---

◆ REVIEW

<i>S. P. Marchenko, G. G. Khubulava, A. B. Naumov, A. A. Seliverstova, N. D. Tsyurdeeva, V. V. Suvorov, O. V. Nevmerzhitskaya, Yu. S. Aleksandrovich, E. S. Kulemin</i>	<i>S. P. Marchenko, G. G. Khubulava, A. B. Naumov, A. A. Seliverstova, N. D. Tsyurdeeva, V. V. Suvorov, O. V. Nevmerzhitskaya, Yu. S. Aleksandrovich, E. S. Kulemin</i>
Патофизиологические принципы и подходы к оценке гемодинамики 110	Pathophysiological principles for evaluating hemodynamic 110
<i>V. L. Emanuel', A. B. Chukhlovin, A. T. Tret'yak, L. P. Vostokova, M. Yu. Sevost'yanova</i>	<i>V. L. Emanuel', A. B. Chukhlovin, A. T. Tret'yak, L. P. Vostokova, M. Yu. Sevost'yanova</i>
Современное состояние диагностики мочекаменной болезни у детей 118	Current diagnostics of the childhood urolithiasis 118

◆ ADVISORY

<i>P. R. Fogt, G. G. Khubulava, S. P. Marchenko</i> EurAsia Heart — international cooperation in cardiovascular surgery 127	<i>P. R. Fogt, G. G. Khubulava, S. P. Marchenko</i> EurAsia Heart — international cooperation in cardiovascular surgery 127
---	---

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

В.В. Титова, А.Л. Катков, Д.Н. Чугунов
Интернет-зависимость: причины и механизмы
формирования, диагностика, подходы к лечению
и профилактике 132

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

V. V. Titova, A. L. Katkov, D. N. Chugunov
Internet addiction: causes, formation mechanisms,
diagnosis, treatment and prevention
approaches 132

◆ МЕТОДИКИ ПРЕПОДАВАНИЯ

М.Л. Никонорова, Н.Р. Карелина
Медицинские электронные ресурсы на практических
занятиях по анатомии человека 140

◆ TEACHING METHODS

M. L. Nikonorova, N. R. Karelina
Medical electronic resources on practical lessons on
human anatomy 140

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 146

◆ INFORMATION

Rules for authors 146

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.

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)

Багрова Т. И. (выпускающий редактор)

Еленин В. А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

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

Статьи просьба направлять по адресу:

scrcenter@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg,

194100, Russia.

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

E-mail: scrcenter@mail.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 85.

Подписано в печать 16.02.2015.

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:

Главный редактор —

д. м. н., профессор В. В. Леванович

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

чл.-корр. 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. Корольюк

д. м. н., профессор Ю. В. Лобзин

д. м. н., профессор М. Э. Лозовская

д. м. н., профессор С. А. Лытаев

д. м. н., профессор В. Г. Мазур

д. м. н., профессор Г. Л. Микиртичан

д. м. н., профессор И. Б. Михайлов

д. м. н., профессор Ю. В. Наточин

профессор Сергей Нехай (S. Nekhai), США

д. м. н., профессор А. Б. Пальчик

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

д. м. н., профессор Г. А. Суслова

д. м. н., профессор Л. В. Тыртова

д. м. н., профессор Э. А. Цветков

д. м. н., профессор В. К. Юрьев

профессор Ф. Бистони (Италия)

профессор Н. Татевян (США)

Editorial Board:

Head Editor

Professor V. V. Levanovich, 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 by correspondence of RAS 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)



ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ, МОДЕЛИРОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОПУЛЯЦИИ И ОПИСАНИЕ СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В ТЕРМИНАХ ТЕОРИИ НАДЕЖНОСТИ

© В. Г. Часнык¹, М. Каминский²

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

²Университет штата Мэрилэнд (Колледж Парк), США

Резюме. Объективная оценка демографических тенденций в населенных странах с большой территорией представляет собой существенную проблему, в основе которой лежат как технологические, так и политические факторы. Вместе с тем оценка деятельности государства в социально-экономической сфере, планирование работы служб и ведомств невозможны без беспристрастной оценки демографических показателей. Это, в частности, важно для стратегического планирования работы медицинской службы, причем особое значение приобретает оценка тенденций развития детской популяции. В настоящее время, по данным Федеральной службы государственной статистики и Министерства здравоохранения, при относительно благоприятной динамике демографических показателей в России отмечается неуклонный рост заболеваемости. Регистрируется разнонаправленность демографических тенденций в отдельных регионах с преобладанием негативных тенденций в малонаселенных областях севера европейской части России, Урала, Сибири и Дальнего Востока, где среди прочих факторов качество популяции определяют достаточно широко распространенные генетически детерминированные заболевания. Ухудшение качества популяции при увеличении ее численности приводит к неизбежности увеличения затрат на медицинское обслуживание, что предполагает применение при их планировании построения прогностических моделей, основанных на использовании понятия «уровень здоровья популяции» в качестве управляемой переменной. С целью минимизации субъективизма в оценке уровня здоровья целесообразно описывать его в терминах теории надежности, в частности с использованием индекса Gini (1912), применяемого для оценки рисков в механике и макроэкономике. В теории надежности выделяют классы систем с ухудшающимися (*deteriorating*) и улучшающимися (*improving*) характеристиками, под которыми понимают, соответственно, системы с увеличивающимся или уменьшающимся процентом ошибок (*Rate of Occurrence of Failures, ROCOF*) или — что особенно важно для понимания медицинской сути — соответственно, с малой или большой длительностью наработки на отказ. Это трактовка соответствует понятиям «уровень болезненности популяции» и «старение/омоложение популяции». Предложен вариант индекса, пригодный для оценки старения/омоложения популяции по данным смертности в возрастных когортах в течение одного года. Отрицательные значения индекса свидетельствуют об омоложении популяции (уменьшении *ROCOF*), а положительные — о старении популяции (увеличении *ROCOF*). В качестве примера представлен результат оценки старения популяции России в 1959 и 2010 годах. При расчетах использована база данных Института исследования демографии Макса Планка (Росток, Германия) и Калифорнийского университета (Беркли, США).

Ключевые слова: демография; заболеваемость; здоровье популяции; моделирование; старение популяции; омоложение; теория надежности; индекс Джини.

Как известно, оценка демографических тенденций, особенно в наиболее населенных странах с большой территорией, представляет собой существенную проблему, в основе которой лежат как технологические, так и политические причины. Вместе с тем, оценка деятельности государства в социально-экономической сфере, планирование работы государственных и негосударственных служб и ведомств невозможны без беспристрастной оценки демографических показателей. Особое значение эта оценка приобретает для краткосрочного и перспективного планирования работы медицинской службы, причем оценка тенденций развития детской популяции приобретает фундаментальные черты [2, 6].

В настоящее время при благоприятной динамике демографических показателей, в РФ отмечается неуклонный рост заболеваемости населения.

По оценке Росстата¹, численность постоянного населения Российской Федерации на 1 января 2014 г. составила 143,7 миллиона человек и за год увеличилась на 319,9 тысяч человек, или на 0,3 %.

В 2013 году зафиксирован естественный прирост населения — 24,0 тыс. человек (в 2012 году — естественная убыль 4,2 тыс. человек). В 2013 году число родившихся превысило число умерших в 1,28 раза; коэффициент естественного прироста населения со-

¹ Здравоохранение России, 2013 г. Федеральная служба государственной статистики. http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_34/Main.htm

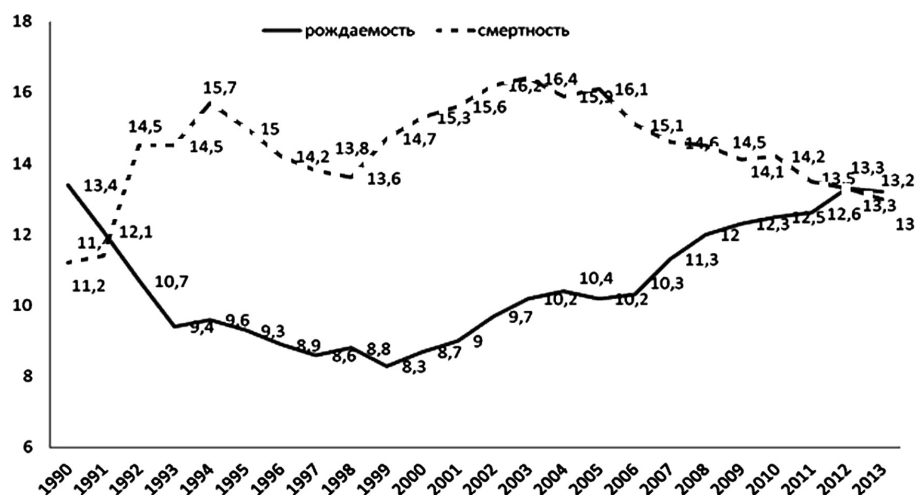


Рис. 1. Динамика рождаемости и смертности в Российской Федерации (на 1000 человек)

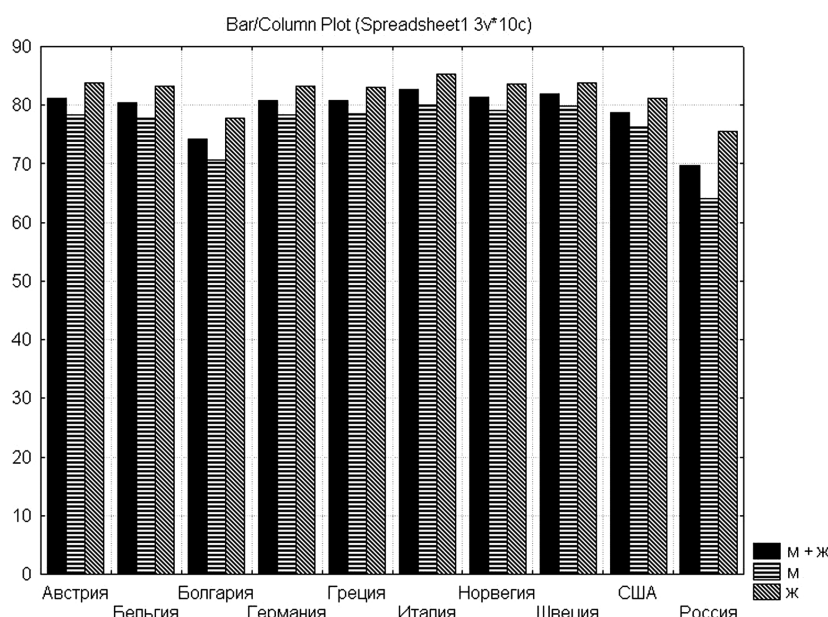


Рис. 2. Ожидаемая продолжительность жизни (лет) при рождении в некоторых странах мира в 2011 году (Здравоохранение России, 2013 г. Федеральная служба государственной статистики. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении по странам мира. http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_34/IssWWW.exe/stg/%3Cextid%3E/%3Cstoragepath%3E:%7C1-20.doc)

ставил — 0,2‰, общероссийский уровень рождаемости впервые с начала девяностых годов превысил уровень смертности и составил 13,2 на 1000 населения (рис. 1).

Необходимо отметить разнонаправленность демографических тенденций, в отдельных регионах. В частности, рост рождаемости зарегистрирован в 30 субъектах Российской Федерации, а ее снижение — в 40².

Показатель младенческой смертности снизился на 4,7% — с 8,6 до 8,2 на 1000 родившихся живы-

ми, несмотря на учет детей с экстремально низкой массой тела от 500 граммов до 1 кг.

По оценке Росстата³, показатель ожидаемой продолжительности предстоящей жизни при рождении в 2012 году составил 70,24 года (девочки — 75,86, мальчики 64,56 лет) при неуклонном росте на протяжении последних 5 лет. Вместе с тем ожидаемая продолжительность жизни в России остается значительно ниже, чем в большинстве развитых стран мира (рис. 2).

² Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2013 год. http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013

³ Здравоохранение России, 2013 г. Федеральная служба государственной статистики. Ожидаемая продолжительность жизни для лиц, достигших определенного возраста. http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_34/Isswww.exe/Stg/%3Cextid%3E/%3Cstoragepath%3E:%7C1-03.doc



Рис. 3. Динамика заболеваемости населения Российской Федерации (на 1000 тыс. человек населения)*

В последние годы общая и первичная заболеваемость в стране неуклонно растет (рис. 3) при разнонаправленности тенденций по округам (табл. 1), причем, настораживают опережающие средние показатели темпы роста врожденных аномалий и заболеваний, ассоциированных с генетическими факторами (табл. 2). Данные Росстата свидетельствуют о том, что более широкая, чем в среднем по стране, распространенность патологии класса «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» в 2011–2012 годах зарегистрирована в 35–33 субъектах Российской Федерации, причем в Уральском и Сибирском округах зарегистриро-

вана тенденция к увеличению распространенности этой патологии. В Ненецком автономном округе заболеваемость возросла за 1 год с 32,6 до 48,2, Республике Хакассия — с 10,0 до 17,6, Республике Саха — с 7,5 до 9,7, Магаданской области — с 7,3 до 19,9, Еврейской автономной области — с 29,4 до 36,2 на 1000 детей в возрасте 0–14 лет при среднем по России значении этого показателя 12,0–11,8**.

Анализ достаточно противоречивых демографических данных приводит к выводу об увеличении в целом в популяции Российской Федерации доли лиц старшего возраста и детей, имевших патологию

Общая заболеваемость населения Российской Федерации по федеральным округам*

Таблица 1

Федеральные округа	Общее число зарегистрированных случаев заболевания на 100 тыс. населения		Темп прироста/убыли (%)
	2012 г.	2013 г.	
Российская Федерация	160 415,1	161 241,5	0,5
Центральный	149 100,2	147 800,0	-0,9
Северо-Западный	182 357,2	182 073,4	-0,2
Южный	141 344,0	142 618,7	0,9
Северо-Кавказский	123 818,0	128 705,0	3,9
Приволжский	180 197,2	180 795,7	0,3
Уральский	150 126,1	152 882,6	1,8
Сибирский	172 193,4	174 667,8	1,4
Дальневосточный	153 522,2	154 253,8	0,5

* Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2013 год. http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013

** Заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет по основным классам болезней по субъектам Российской Федерации в 2011–2012 гг. http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_34/IssWWW.exe/Stg/%3Cextid%3E/%3Cstoragepath%3E::%7C2-66-2.doc

Таблица 2

Некоторые сегменты общей заболеваемости населения по классам болезней в Российской Федерации в 2008–2013 гг. (на 100 тыс. населения) (Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2013 год. http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013)

Классы болезней МКБ-10	2008 г.	2012 г.	2013 г.	Темп прироста/убыли, % (2008–2013 гг.)
1	2	3	4	5
Всего	156 150,1	161 415,1	161 241,5	3,3
Новообразования	3851,3	4 292,9	4350,9	13,0
Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ	5761,7	6 413,8	6640,6	15,3
Болезни нервной системы	5652,7	5 815,9	5903,2	4,4
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	12500,1	13 340,0	13315,9	6,5
Болезни мочеполовой системы	10904,4	11 557,4	11734,6	7,6
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	687,6	712,0	719,3	4,6

в ante- и/или перинатальном периоде, либо имеющих заболевания, ассоциированные с генетическими аномалиями. Особую тревогу вызывает наличие существенных региональных различий демографических показателей, с преобладанием в неблагоприятной зоне малонаселенных областей Урала, Сибири, Дальнего Востока и Северо-Запада России. В упрощенной форме эти тенденции могут быть описаны как увеличения доли нездоровых детей за счет увеличения рождаемости в некоторых этнических группах, проживающих на географически изолированных территориях.

Результаты экспедиционных исследований, проведенных сотрудниками Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 1991–2014 годах (рис. 4) подтверждают и в существенной мере дополняют эти выводы

в части необходимости разработки региональных подходов к оценке и коррекции демографических тенденций.

Проблема увеличения распространенности наследственных заболеваний в популяциях коренных малочисленных народов Крайнего Севера известна достаточно давно. Длительная относительная изоляция отдельных субпопуляций, обусловленная географическими особенностями в местах их проживания и неразвитостью транспортных коммуникаций, в сочетании с деформацией традиционного уклада жизни, предполагавшего, в частности, регулирование семейно-брачных отношений, привело к постепенному увеличению доли популяции, имеющей генетические дефекты, большинство из которых имеют явные клинические проявления лишь у гомозигот.

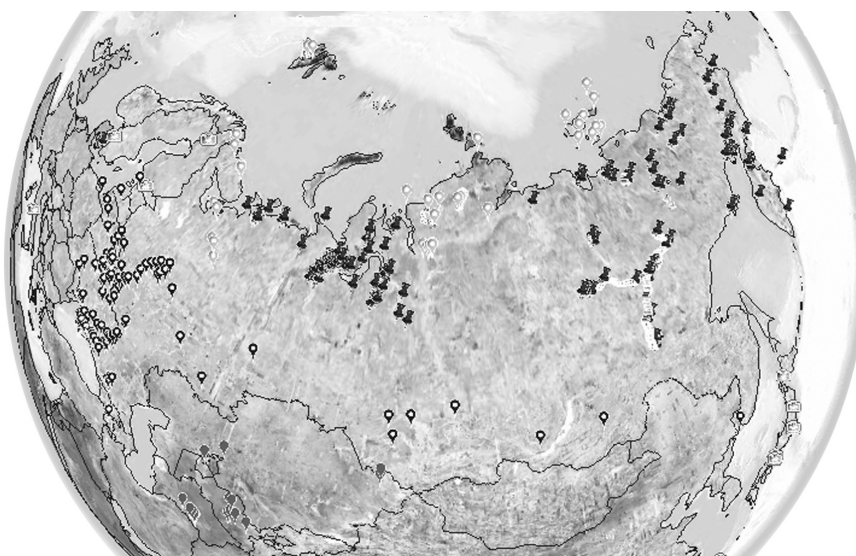


Рис. 4. Регионы Российской Федерации, Казахстана и Узбекистана, обследованные сотрудниками СПбГМПУ в ходе экспедиционных работ 1991–2014 гг.

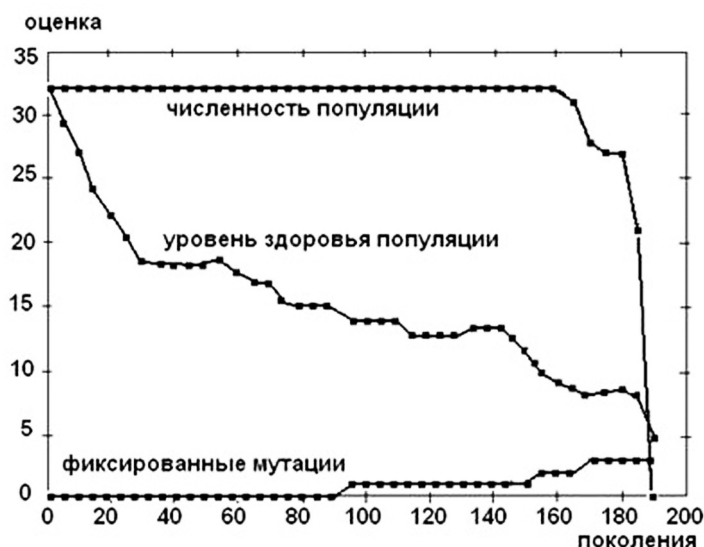


Рис. 5. Динамика процессов изменения численности популяции, уровня ее здоровья и количества гомозигот рецессивного соматического заболевания в популяции

Например, в Республике Саха (Якутия) по данным статистической отчетности в настоящее время на территории 3105,6 кв. км проживает 949 тысяч человек (0,31 человека на 1 кв. км), 36 % населения проживает в 551 поселке с численностью 200–1000 человек, расстояние между населенными пунктами составляет от 30 до 650 км. Следствием этого является высокий уровень близкородственных браков: уровень гомолокальных браков (супруги проживали до брака в одном районе) составляет 50 %, эндолокальных (супруги проживали до брака в соседних районах) — 15 % [3].

Очевидно, что существующие тенденции крайне негативны. При их сохранении можно ожидать ухудшение качества популяции из-за увеличения числа манифестных — часто весьма тяжелых — форм патологии. С точки зрения планирования качества популяции и развития медицинского обеспечения целесообразно формирование математических моделей с целью прогнозирования численности больных заболеваниями, ассоциированными с генетическими аномалиями. Выбор управляемых переменных (например, изменение уровня гомолокальных браков вследствие проведения кампании популяризации межрегиональных молодежных фестивалей или улучшения транспортной инфраструктуры и пр.) в качестве параметров модели позволит достаточно эффективно управлять численностью носителей мутаций в популяции.

Аналитическая модель уменьшения численности популяции предполагает 3 фазы:

1. короткая фаза появления мутации в популяции (привнос извне, мутагенез);

2. длинная фаза распространения мутации в популяции и ее фиксации (передача потомкам, появление гомозигот);
3. фаза уменьшения численности популяции (накопленное количество мутаций так велико, что популяция не может восстановиться; в этом случае уменьшение численности наступает в течение нескольких поколений).

Рисунок 5 представляет возможный ход кривых динамики численности популяции, ее качества и количества гомозигот в популяции, соответствующих этой модели, сформированной с учетом дилеммы Haldane [9] для случая рецессивной соматической мутации и популяции большой численности.

При использовании адекватного математического аппарата данный подход позволяет рассчитать количество поколений до «угасания» популяции как функцию исходной численности популяции, скорости распространения мутации и коэффициента селекции. В случае популяций малой численности такой подход может потребовать учета значительно большего количества параметров для описания очевидно ускоренного ухудшения уровня здоровья популяции, образования гомозигот и, в конечном счете, более раннего наступления момента «угасания» популяции.

Существенное упрощение перспективного планирования демографических тенденций возможно при использовании при моделировании демографических тенденций стандартизованной оценки уровня воспроизводства популяции. Одним из возможных подходов является расчет индекса старения/омоложения (aging/rejuvenation), используемо-

Таблица 3

Традиционные меры старения населения и меры старения, учитывающие продолжительность предстоящей жизни (RLE) [5, 13]

Традиционные меры старения населения	Меры старения, учитывающие продолжительность предстоящей жизни (RLE)
Prop. 60+ (или Prop. 65+) — доля лиц в возрасте 60 лет (или 65 лет) и старше	Prop. RLE 15 — доля лиц в возрастных группах, имеющих ожидаемую продолжительность жизни 15 лет и меньше
OADR (old-age dependency ratio) — демографическая нагрузка за счет пожилых — число лиц в возрасте 60+ (или 65+), приходящееся на сто лиц в трудоспособном возрасте (15 или 20 лет) — 59 лет (или 64)	POADR (prospective old-age dependency ratio) — перспективная демографическая нагрузка за счет пожилых. POADR число лиц в возрастных группах, имеющих ОПЖ 15 лет и меньше, деленное на число лиц не моложе 20 (или 15) лет и имеющих ОПЖ больше 15 лет
Медианный (средний) возраст населения	PARYL — population average remaining years of life — взвешенное среднее возрастных значений ОПЖ, где весами являются доли лиц в каждом возрасте

го для анализа надежности и рисков. В настоящее время в медицине используют 2 типа показателей возраста популяции [12]. Показатели первого типа рассчитываются как отношение численности пожилых к общей численности населения или к численности другого возрастного контингента. К показателям второго типа относят медианный (средний) возраст. Оба типа показателей имеют существенные недостатки к которым, в частности, относятся необходимость доопределения понятия «старость» для индексов 1-го типа и невысокая надежность, особенно при использовании, как принято в России, среднего, а не медианного возраста для индексов второго типа.

Попытка оптимизации измерения старения привела к появлению новых индексов (табл. 3).

Описание старости/омоложения популяции в терминах теории надежности [1, 7] имеет ряд преимуществ, поскольку старение описывается либо в терминах распределения возраста популяции, либо в терминах распределения длительности жизни (смертности) популяции.

Не вступая в дискуссию относительно корректности использования терминов «восстановимые» и «ремонтпригодные» системы [4] необходимо подчеркнуть, что в теории надежности терминами «старение» и «омоложение» («реювенация») описывают поведение восстанавливаемых (repairable) и невозстанавливаемых (non-repairable) систем или их компонентов, причем различие традиционного «социо-медицинского» и используемого в теории надежности подходов заключается в самой трактовке явления старения: в восстанавливаемых системах выделяют классы систем с ухудшающимися (deteriorating) и улучшающимися (improving) характеристиками, под которыми понимают, соответственно, системы с увеличивающимся или уменьшающимся процентом ошибок (Rate of Occurrence Of Failures, ROCOF) или — что важно для понимания медицинской сути — длительности наработки на отказ. Это полностью соответствует одной из трактовок понятия «уровень болезненности по-

пуляции» и после адаптации математического аппарата, возможно, позволит использовать трактовку в качестве базовой для определения уровня здоровья популяции при моделировании (рис. 3).

Теоретические аспекты метода и математический аппарат расчета индекса старения/омоложения в терминах теории надежности детально описаны ранее [10, 11]. В этих работах предложен вариант Gini-индекса [8] (Gini-type index, GTI), подобного используемому в макроэкономике в качестве статистического показателя степени расслоения общества страны или региона по отношению, например, к распределению дохода [14].

Предложенный вариант индекса принимает значения в диапазоне от -1 до 1 . Чем ближе значение индекса к 0 , тем более стабильно состояние популяции. Положительное значение индекса указывает на старение популяции, отрицательное — на омоложение. Для определения того, старится или омолаживается популяция, достаточно получить данные о смертности в течение одного календарного года.

Ниже в качестве иллюстрации представлен пример расчета GTI для популяции России в 1959 и 2010 годах. Данные для расчета взяты в базе данных смертности (Human Mortality Database, HMD)⁴, созданной в развитие исследовательским проектом департамента демографии Калифорнийского университета (Berkeley, USA) и Института исследования демографии Макса Планка (Rostock, Germany).

Анализируемые массивы данных, иллюстрированные на рисунке 6, описывают смертность в России в 1959 и 2010 годах. Результаты расчета GTI, представленные в таблице 4, свидетельствуют о том, что при практически одинаковом значении медианы и в 1959, и в 2010 годах в отрезной точке «25 лет» популяция омолаживалась, а в остальных отрезных точках — старела.

Таким образом, надо полагать использование описания старения/омоложения популяции в терминах теории надежности весьма целесообразным

⁴ <http://www.mortality.org>

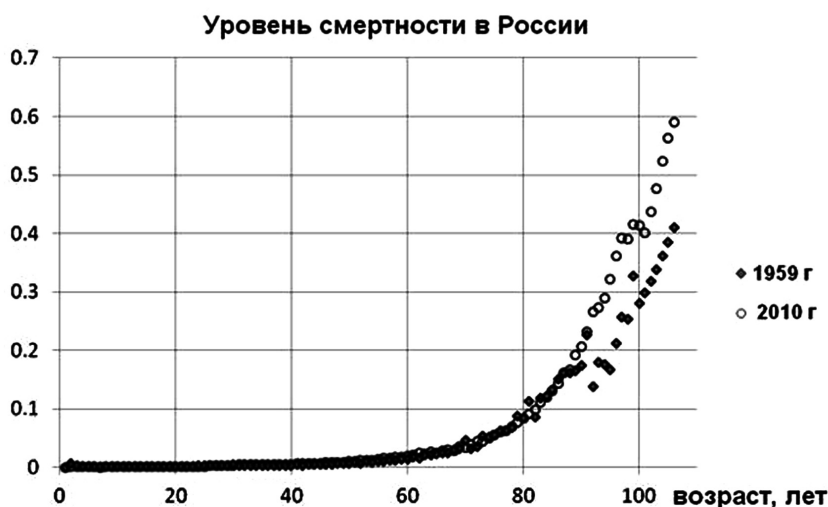


Рис. 6. Уровень смертности в России в 1959 и 2010 годах

Таблица 4

Значения Gini-подобного индекса (GTI) и функции надежности для России в 1959 и 2010 годах

Отрезные точки возраста во время смерти, лет	1959		2010	
	Значение GTI	Функция надежности	Значение GTI	Функция надежности
25	-0,551	0,920	-0,030	0,974
65	0,321	0,669	0,523	0,637
105	0,698	0,001	0,736	0,0001
Медиана возраста во время смерти, лет	72,5		72,0	

для оценки демографических тенденций при моделировании динамики состояния здоровья популяции. При этом несложный для вычисления индекс как и при макроэкономических расчетах может расцениваться как интегральная характеристика, интерпретируемая как популяционный индикатор уменьшения ошибок (увеличения длительности наработки на отказ, омоложения) при отрицательных значениях и как индикатор увеличения ошибок (уменьшения длительности наработки на отказ, старения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин А.Н. Моделирование развивающихся систем на множестве состояний функционирования. Вестник ТГТУ. 2009; 15 (1): 17–20.
2. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант; 2009.
3. Максимова Н.Р. Генетическая характеристика населения Усть-Алданского улуса Якутии: демографические параметры, гены-кандидаты и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: Автореф. дис... канд. мед. наук. Томск, 2002.
4. Мешалкин В.П. 2000. Надежность и эффективность ХТС (цитировано 1.11.2014). Доступно: <http://www.studfiles.ru/preview/580778/>.
5. Сафарова Г.П., Сафарова А.Д., Михайлова О.И. Демографическое развитие: вызовы глобализации. Материалы международной конференции «Седьмые Валентеевские чтения». Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова, 15–17 ноября 2012 г. Под ред. В.А. Ионцева, Н.В. Зверевой, Г.Е. Ананьевой, В.П. Тышечевич. М.: Макс Пресс; 2012: 139–42.
6. Царегородцев А.Д., Викторов А.А., Османов И.М. Экологическая педиатрия. М.: Изд. «Триада-Х»; 2011.
7. Barlow R.E., Proschan F. with contributions by L. Hunter. Mathematical Theory of Reliability, New York, Wiley, SIAM series in applied mathematics. 1996: 258.
8. Gini C. Memorie di Metodologica Statistica, Variabilità e concentrazione. Milano: Dott. A. Giuffrè – Editore; 1939: 359–408.
9. Haldane J.B.S. The Cost of Natural Selection. J. Genet. 1957; 55: 511–24 (accessed 10.11.2014). Available from: <http://www.blackwellpublishing.com/ridley/classic texts/haldane2.pdf>.
10. Kaminskiy M.P., Krivtsov V.V. A Gini-Type Index for Aging/Rejuvenating Objects. In: Mathematical and Statistical Models and Methods in Reliability: Applications to Medicine, Finance, and Quality Control, V.V. Rykov, N. Balakrishnan, M.S. Nikulin (Eds.). Springer, Birkhäuser, Boston; 2010: 133–40.

11. Kaminskiy M. Reliability Models for Engineers and Scientists. Boca Raton, Fla. CRC Press. 2013: 140.
12. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. Global and Regional Population Ageing: How Certain Are We of its Dimensions? Population Ageing. 2008; 1: 75–97.
13. Sanderson W., Scherbov S. A new perspective on population aging. Demographic Research. 2007; 6: 27–58.

DEMOGRAPHIC TENDENCIES, MODELING OF POPULATION HEALTH AND DESCRIPTION OF POPULATION AGEING IN TERMS OF RELIABILITY THEORY

Chasnyk V.G., Kaminskiy M.

◆ **Resume.** It can be difficult to provide unbiased assessment of demographic trends in large most populated countries because of the technological problems and political influences. Nevertheless, without understanding those unbiased tendencies it is impossible to assess and plan socio-economic activities of a state and its individual departments. It is important particularly for medical services strategic planning in which connection fundamental significance is attached to trends especially in pediatric population. According to the reports of the Federal State Statistics Service and of the Ministry of Health Care nowadays we see in Russia relatively favorable demographic tendencies together with steady growth of morbidity in population. These trends are differently directed in different regions and they are mostly inauspicious in rural sparsely populated areas of the northern European part of Russia, in the Urals, in Siberia and in the Far East where genetically determined disorders are among factors that influence the quality of population. Deterioration in quality of growing population inevitably leads to increased costs of medical service. In order to plan medical services we need prognostic models with "population health status" used as dependent variable. In order to minimize the subjectivity while assessing the health status it can be described in terms of reliability theory particularly using the Gini index (1912), which is well known as a tool for risk assessment in mechanics and macroeconomics. In reliability theory. According to the fundamentals of the reliability theory systems are classified into deteriorating or improving, which respectively are defined as systems with increasing and decreasing Rate of Occurrence Of Failures (ROCOF) or which is even more important for understanding of medical essence – respectively with short or long mean-time-between-failures. This interpretation corresponds to concepts of population morbidity and population ageing/rejuvenation. A Gini-type index (GTI) was introduced which needs one year data of mortality in age cohorts to reveal whether the population is ageing or rejuvenating. Negative values of GTI indicate rejuvenation (decreasing ROCOF), positive values indicate ageing (increasing ROCOF). The results of assessment of population ageing in

Russia in 1959 and 2010 are presented. To calculate the GTI the database of Max Planck Institute for Demographic Research (Rostock, Germany) and University of California (Berkeley, USA) was used.

◆ **Key words:** demography; morbidity; population health; modeling; population ageing; reliability theory; Gini-index.

REFERENCES

1. Blokhin A.N. Modelirovanie razvivayushchikhsya sistem na mnozhestve sostoyaniy funktsionirovaniya [Modeling of developing systems on the set of States of operation]. Vestnik TGTU. 2009; 15 (1): 17–20.
2. Vorontsov I.M., Mazurin A.V. Propedevtika detskikh bolezney [Propaedeutics of children's diseases]. SPb: Foliant; 2009.
3. Maksimova N.R. Geneticheskaya kharakteristika naseleniya Ust'-Aldanskogo ulusa Yakutii: demograficheskie parametry, geny-kandidaty i faktory riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Genetic characteristics of the population of Ust-Aldan, Yakutia: demographic parameters, genes-candidates and the risk factors of cardiovascular diseases]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. Tomsk. 2002.
4. Meshalkin V.P. Nadezhnost' i effektivnost' KhTS [The reliability and efficiency of HTS]. 2000. (accessed 1.11.2014). Available from: <http://www.studfiles.ru/preview/580778/>.
5. Safarova G.P., Safarova A.D., Mikhaylova O.I. Demograficheskoe razvitie: vyzovy globalizatsii [Demographic development: the challenges of globalization]. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii "Sed'mye Valenteevskie chteniya". Moskva, MGU im. M.V. Lomonosova, 15–17 noyabrya 2012 g. Pod red. V.A. Iontseva, N.V. Zverevoy, G.E. Anan'yevoy, V.P. Tyshevich. M. Maks Press. 2012: 139–42.
6. Tsaregorodtsev A.D., Viktorov A.A., Osmanov I.M. Ekologicheskaya pediatriya [Environmental Pediatrics]. M.: Izd. "Triada-Z"; 2011.
7. Barlow R.E., Proschan F. with contributions by L. Hunter. Mathematical Theory of Reliability, New York, Wiley, SIAM series in applied mathematics. 1996: 258.
8. Gini C. Memorie di Metodologica Statistica, Variabilità e concentrazione. Milano: Dott. A. Giuffrè — Editore; 1939: 359–408.
9. Haldane J.B.S. The Cost of Natural Selection. J. Genet. 1957; 55: 511–24 (accessed 10.11.2014). Available from: <http://www.blackwellpublishing.com/ridley/classictexts/haldane2.pdf>.
10. Kaminskiy M.P., Krivtsov V.V. A Gini-Type Index for Aging/Rejuvenating Objects. In: Mathematical and Statistical Models and Methods in Reliability: Applications to Medicine, Finance, and Quality Con-

- troI, V.V. Rykov, N. Balakrishnan, M.S. Nikulin (Eds.). Springer, Birkhäuser, Boston; 2010: 133–40.
11. Kaminskiy M. Reliability Models for Engineers and Scientists. Boca Raton, Fla. CRC Press. 2013: 140.
12. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. Global and Regional Population Ageing: How Certain Are We of its Dimensions? Population Ageing. 2008; 1: 75–97.
13. Sanderson W., Scherbov S. A new perspective on population aging. Demographic Research. 2007; 6: 27–58.

◆ Информация об авторах

Часнык Вячеслав Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Каминский Марк — д-р наук, директор и старший статистик Центра технологии и управления системами. Университет штата Мэрилэнд (Колледж Парк). Колледж Парк, Мэрилэнд 20742, США. E-mail: mkaminsk@umd.edu.

Chasnyk Vyacheslav Grigoryevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Kaminskiy Mark — MD, Associate Director and Chief Statistician, Center for Technology and Systems Management. University of Maryland (College Park). College Park, MD 20742, USA. E-mail: mkaminsk@umd.edu.



HIGHER-DOSE CANAKINUMAB THERAPY FOR REFRACTORY MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN CHILDREN WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: TWO CASE REPORTS

© Kostik M.M.¹, Likhacheva T.S.¹, Chikova I.A.¹, Buchinskaya N.V.¹, Abramova N.N.¹, Kalashnikova O.V.¹, Cron R.Q.², Chasnyk V.G.¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²University of Alabama School of Medicine, USA

Resume. Macrophage activation syndrome (MAS) is a life-threatening, potentially fatal complication of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) appears in non-remitted fever, cytopenia, coagulopathy, liver and CNS dysfunctions. Triggers of MAS could be disease activity, infections and medications. Known IL-1 is the key cytokine in pathogenesis of MAS and sJIA, and disease flare associated with increased amounts of different cytokines, especially IL-1 β . Many cases of MAS are medically-refractory to traditional doses of cytokine inhibition and may require increased dosing of biologic cytokine blockade. Interleukin-1 (IL-1) is typically a key cytokine in the pathogenesis of sJIA and associated MAS. When MAS occurs in the setting of sJIA treated with IL-1 inhibitors, then increased dosing of IL-1 blockers may be beneficial. This has been shown for anakinra, an IL-1 receptor antagonist, but this drug is currently not available worldwide. Another IL-1 blocker, canakinumab (CKB), is a monoclonal antibody that blocks IL-1 β , but does not also block IL-1 α like anakinra. Herein, we describe 2 sJIA patients who developed MAS on standard doses of CKB (4 mg/kg). Both patients received an increased dose of CKB: 150 mg (7.5 and 12.5 mg/kg, respectively) with rapid and complete resolution of MAS. Later the CKB doses was tapered to normal regimen. No side effects or adverse events were noticed during usage of increased CKB doses. Increased dosing of CKB should be considered for CKB-treated sJIA patients who develop MAS on standard dosing.

Key words: macrophage activation syndrome; systemic juvenile idiopathic arthritis; interleukin-1; anti-IL-1 treatment; canakinumab; monoclonal antibody.

BACKGROUND

Macrophage activation syndrome (MAS) is a sometimes fatal complication of rheumatic disorders, most commonly complicating sJIA in childhood [1, 17, 20]. MAS is related to familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) which has been traditionally treated with high doses of etoposide chemotherapy [7].

Since MAS is not considered to be a result of homozygous mutations in cytolytic pathway genes, and because the HLH treatment protocol is associated with a high degree of mortality, rheumatologists have chosen to treat rheumatic disease associated MAS with non-cytotoxic immunosuppression. This typically includes a combination of high dose corticosteroids (CS), the calcineurin inhibitor, cyclosporine A, and, more recently, the addition of the recombinant interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist (IL-1Ra), anakinra [17].

While lower doses of anakinra (1–2 mg/kg/day) may suffice to treat MAS associated with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) [3, 9, 12], when patients

are already on anakinra, even higher doses may be required to control MAS [8–10]. In addition to anakinra, other IL-1 blocking agents are also available for treatment of sJIA [22]. Canakinumab (CKB) is a monoclonal antibody directed against IL-1 β and has been shown to be highly effective in treating sJIA [19]. When MAS occurs in the setting of CKB treated sJIA, it is currently unknown whether or not increased dosing of CKB will help treat the MAS.

CASE PRESENTATIONS

Herein, we describe 2 patients with sJIA, who required higher than sJIA standard dosing of CKB to effectively resolve episodes of MAS that occurred despite standard doses of CKB.

Patient 1: An 11-month-old boy presented with prolonged fever, evanescent salmon-colored rash, knee arthritis, hepatomegaly, pericarditis, leukocytosis, and elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and serum levels of liver enzymes. sJIA with associated MAS was suspected and treatment with CS was initiated with a good response. Disease

relapses occurred at the ages of 18 and 23 months after tapering doses of CS. IL-1 blockade was initiated with CKB as this was the only IL-1 blocker available in Russia.

After the first injection at the age of 25 months (standard dose of 4 mg/kg every 4 weeks) he had a good clinical response, and he weaned off CS. He did well until the 57th day after starting CKB (just before the 3rd CKB injection) when he presented with knee arthritis (no fever or rash) and increased CRP and liver enzymes [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)]. Within two weeks after the 3rd CKB injection, he presented with fever, rash, symptoms of enterocolitis, and liver enzyme elevation.

He was admitted to the hospital and had continued fever, hepatomegaly, diarrhea, and increased CRP, ALT, AST, lactate dehydrogenase (LDH), and ferritin. After

several days of IV antibiotics, intravenous immunoglobulin (IVIG) (1 gr/kg), and pulse methylprednisolone therapy (30 mg/kg) followed oral CS, the fever and rash resolved, and the CRP, ALT, AST, LDH, and ferritin were decreased.

However, on the 9th day of admission the patient's condition dramatically deteriorated. The fever and rash returned, and he developed pancytopenia, and increased CRP, ALT, AST, ferritin (16.932 ng/ml), and LDH (2.770 U/l), with decreased total serum protein (5.6 g/d), albumin (2.8 g/dl), and sodium (127 mmol/l).

His labs and clinical exam were consistent with coagulopathy, a hemorrhagic syndrome, and central nervous system dysfunction. Repeated courses of high dose (30 mg/kg) pulse methylprednisolone therapy, IVIG, fresh frozen plasma, and broad-spectrum antibiotics were ineffective.

Due to developing life-threatening resistant MAS,

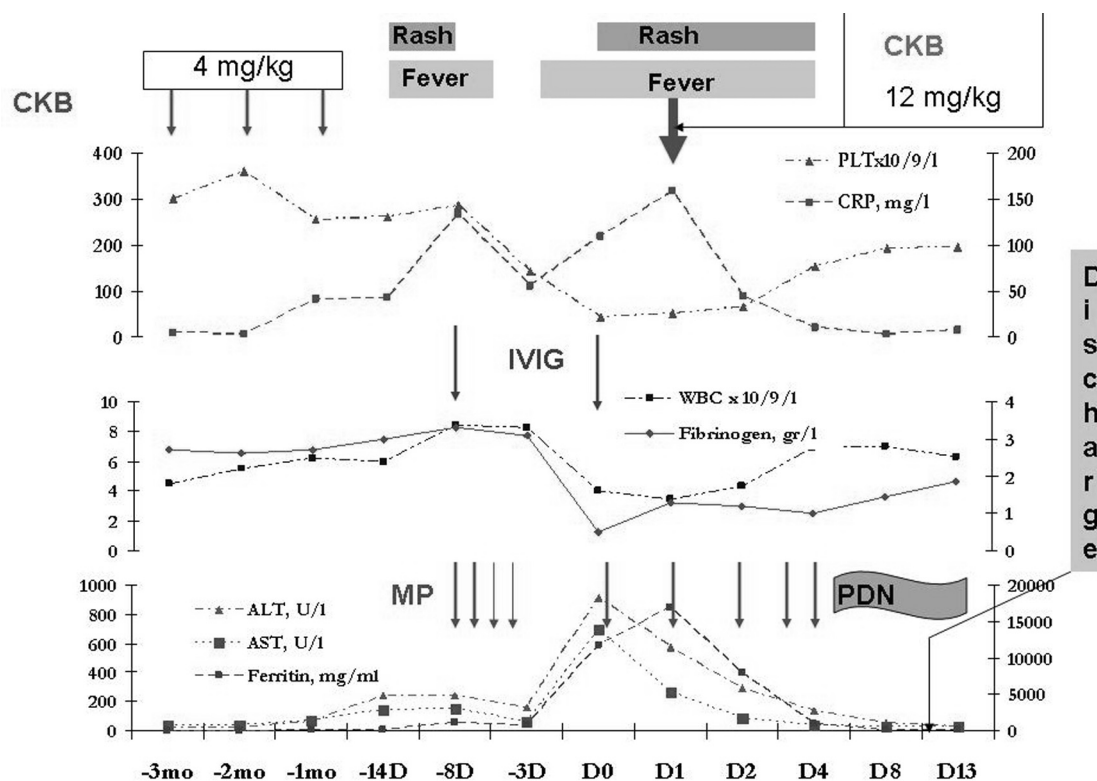


Fig. 1. Response of MAS measures to higher-dose CKB (patient N 1). Days/months pre- and post-development of MAS are listed along the X-axis. Periods of fever and rash are noted at the top of the figure. Standard (4 mg/kg, small arrows) and high-dose CKB (12 mg/kg, large arrow) doses are noted by orange arrows at the top. IVIG doses (1 mg/kg) are listed in the middle as blue arrows. Pulse methylprednisolone doses (30 mg/kg) are noted as green arrows at the bottom, followed by oral prednisolone dosing noted in blue. Discharge from the hospital occurred at day +10 as noted in yellow. Platelet count is depicted with green triangles with range of values to the top left. CRP is shown as red squares with values listed to the top right. WBC is represented with purple squares with range of values to the middle left, and fibrinogen is noted as red diamonds with ranges to the middle right. ALT (burgundy triangles) and AST (green squares) have their range of values listed bottom left, and ferritin (blue squares) have their range of values listed bottom right. Abbreviations: CKB – canakinumab; CRP – C-reactive protein; CS – corticosteroids; ESR – erythrocyte sedimentation rate; HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis; IL-1 – interleukin-1; IVIG – intravenous immunoglobulin; MAS – macrophage activation syndrome; sJIA – systemic juvenile idiopathic arthritis

Table 1

Response of macrophage activation syndromelaboratory measures to higher-dose canakinumab (patient N 1)

Measurements / Days	-1mo	-14D	-8D	-3D	D0	D1	D2	D4	D8	D13	1 mo	2 mo	3 mo	NV
Fever		+	+		+	+	+	+						
Rash		+	+		+	+	+	+						
WBC $\times 10^3/\text{mm}^3$	6.2	6	8.4	8.3	4	3.5	4.3	6.9	7	6.3	5.8	6.6	3.92	5.5-12.3
PLT $\times 10^3/\text{mm}^3$	254	260	286	142	43	51	64	153	193	197	519	282	189	252-582
Ferritin, ng/ml	97.1	240	1199	726	11781	16932	7900	969	240	97	8.2	13.2	16.1	0-140
CRP, mg/l	41.4	43	134	55	109	159	44.3	9.5	2.6	6.6	1	0.8	0.3	0-5
Fibrinogen, mg/dl	270	300	330	310	50	130	120	100	145	186	264			200-400
Prothrombine time, %	94	91	94	89	53	76	83	83	91	92	100			85-100
ALT, U/l	62	240	240	165	911	575	289.9	138	56	36	20	20	16	6-34
AST, U/l	73	145	150	66	695	263	88.3	38	35	31	21	26	28	10-69
LDH, U/l	481	640	1634	1236	2770	3020	1036	536	479	436	184	185	209	155-345
ESR, mm/h	4	5	15	20	2	2	3	3	2	3	3			0-15
# CKB injection	#3					#4					#5	#6	#7	
CKB dose, mg/kg	4					12.5					6	5	4	
IVIg			+		+	+	+							
Methylprednisolone, IV, 30 mg/kg			+		+	+	+	+						
Prednisolone, PO, mg/kg				2					2	2	1	0.68	0.17	

WBC – white blood cells, PLT – platelets, CRP – C-reactive protein, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, LDH – lactate dehydrogenase, ESR – erythrocyte sedimentation rate, CKB – canakinumab, IVIG – intravenous immunoglobulin, PO – *per os*, NV – normal values

CKB was administered at ~3-times the recommended dose (12.5 mg/kg). This resulted in a dramatic clinical improvement (fever and rash resolved within 3 days after the CKB injection), and normalization of his lab abnormalities within a week. No side effects from increased CKB were noted, and the patient was discharged to home 9 days post-CKB with a tapering regiment of oral CS.

His hospital course and laboratory values are plotted and summarized in Figure 1 and Table 1. He has done well as is now receiving conventional CKB dosing (4 mg/kg every 4 weeks).

Patient 2: An 8-year-old girl with sJIA was doing well on CKB (4 mg/kg every 4 weeks) without the need of CS therapy. However, she developed a clinically mild form of MAS without signs of a sJIA flare (no arthritis or rash) just before her 9th CKB injection. One month before (at the time of the 8th CKB injection) she had mild anemia (Hb=11.5 g/dl), leukopenia (WBC=3.9 $\times 10^3/\text{mm}^3$), and increased LDH (475 U/l), ferritin (412.3 ng/ml), and CRP (6.0 mg/l).

The diagnosis of MAS was considered, and CKB was injected at the standard dose (4 mg/kg). At the time of 9th scheduled CKB injection she had developed sore throat, lymphadenopathy, and low grade fever, but no rash or arthritis.

She continued to deteriorate clinically, and her liver laboratory parameters worsened: increased ALT (181 U/l), AST (131.8 U/l), and LDH (753 U/l). She re-

ceived an increased dosage of CKB (~2-times normal, 7.5 mg/kg) for the scheduled 9th injection without corticosteroids. Her clinical and laboratory features of MAS resolved within a week without any noted adverse events. Her next CKB injection was in 28 days at a dose of 6 mg/kg and was then tapered to 4 mg/kg for the 10th monthly CKB injection. She continues to do well at this current dose of CKB.

As it is known sJIA is an autoinflammatory condition with a peak age of onset of 2 years of age [2] but can occur in the first 12 months of life like patient N 1 reported herein. MAS is a life-threatening complication of sJIA [17], and MAS is likely more common in children with sJIA than previously considered [1]. Diagnostically, MAS can be a challenge as many features are shared with sJIA flares, and MAS can be present at disease onset [2]. Unlike the HLH criteria [7], preliminary MAS criteria for sJIA include liver dysfunction [16], as was noted in both children reported herein. Typically, elevated serum ferritin is a sensitive marker of MAS [5]. However, with the increased use of IL-1 and IL-6 blockade in children with sJIA, the ferritin value may be blunted, even in the setting of MAS, and the ratio of ferritin to ESR may be of greater diagnostic utility [6]. For patient N 2 reported herein, the MAS presentation was associated with only a slightly elevated ferritin level, and clinically the prodromal stage leading up to MAS in both patients was longer than usual. Anecdotal-

ally, we have observed this phenomenon in others JIA patients who developed MAS on biologic therapies. Moreover, we have noted severe organ damage during the MAS course that did not necessarily correlate well with ferritin levels. Thus, one must be aware of these diagnostic dilemmas so as to not delay appropriate MAS therapy in the setting of sJIA on biologic therapy.

As many as half of the cases of MAS are medically-resistant to standard dose sJIA therapy and frequently require more aggressive treatment: cyclosporine A, high dose CS, and cytokine targeted biologic medications [20, 21]. For many patients, IL-1 is a key cytokine in the pathogenesis of sJIA [14] and associated MAS [17], and disease flares have been associated with increased amounts of pro-inflammatory cytokines, particularly IL-1 β . Theoretically, increased IL-1 production can overwhelm the body's countering mechanisms (e.g. production of IL-1Ra). Anakinra is a recombinant version of naturally occurring IL-1Ra, and increased doses of IL-1Ra may be needed to bind excessive amounts of IL-1 β . There are now several publications demonstrating the efficacy of increased anakinra dosing to treat MAS episodes [8, 13, 18]. Despite its documented benefit in treating sJIA [15], anakinra is not available in all parts of the world. However, 2 other IL-1 blocking agents have been studied as therapy for sJIA, CKB (a monoclonal antibody to IL-1 β) [19] and rilonacept (an IL-1 receptor fusion protein) [11].

Currently, there is limited data regarding the use of CKB and rilonacept for treating MAS in the setting of sJIA. Indeed, there are only a few cases of MAS reported to occur during or after CKB treatment of sJIA in randomized controlled trials [19]. Herein, we report the use of increased doses of CKB in 2 children with sJIA treated with standard dose CKB for treatment of MAS. Both sJIA patients received one scheduled injection of an increased dose of CKB (150 mg, ~3- and 2-times standard doses, respectively) with rapid resolution of MAS allowing for tapering back down to standard CKB dosing of 4 mg/kg every 4 weeks. There were no notable short term adverse events consistent with the published safety and efficacy of high doses of CKB from clinical trials. For example, after a single dose of 10 mg/kg of CKB, free IL-1 β was reduced by more than 90% for more than 60 days [4]. In a subsequent long-term phase III extension trial, cryopyrin mutant patients with residual symptoms after the first CKB dose responded to an increased dose of up to 8 mg/kg and/or an increased dosing frequency [10]. As cytokine inhibitors target circulating or locally produced cytokines, there appears to be a larger therapeutic window for dosing of these medications compared to traditional medicines which directly target cells. One must also be careful to not always attribute (cause and effect) the development of MAS in the

setting of cytokine inhibition to the therapy itself, as increased dosing of the same biologic medication may be highly beneficial in resolving the MAS.

CONCLUSIONS

sJIA and MAS are often both IL-1-driven conditions. MAS can occur in the setting of sJIA treated with standard dosing of IL-1 blockade by CKB. Our report provides evidence for the efficacy and safety of short term increased doses (2–3-times normal) of CKB in treating sJIA associated MAS. Further study of the efficacy and safety of increased doses of CKB for treatment of MAS in children with sJIA is warranted.

CONSENT

Written consent was obtained from the patient families for publication of these reports. Approval of higher-dose canakinumab treatment was obtained from the local ethical committee of Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

REFERENCES

1. Behrens E.M., Beukelman T., Paessler M., Cron R.Q. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34: 1133–38.
2. Behrens E.M., Beukelman T., Gallo L., Spangler J., Rosenkranz M., Arkachaisri T., Ayala R., Groh B., Finkel T.H., Cron R.Q. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol.* 2008; 35: 343–48.
3. Bruck N., Suttorp M., Kabus M., Heubner G., Gahr M., Paessler F. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17: 23–7.
4. Chakraborty A., Tannenbaum S., Rordorf C., Lowe P.J., Floch D., Gram H., Roy S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab, a human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51: e1–18.
5. Davi S., Consolaro A., Guseinova D., Pistorio A., Ruperto N., Martini A., Cron R.Q., Ravelli A. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011; 38: 764–68.
6. Gorelik M., Fall N., Altaye M., Barnes M.G., Thompson S.D., Grom A.A., Hirsch R. Follistatin-like protein 1 and the ferritin/erythrocyte sedimentation rate ratio are potential biomarkers for dysregulated gene

- expression and macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2013; 40: 1191–99.
7. Henter J.I., Horne A., Arico M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S., Ladisch S., McClain K., Webb D., Winiarski J., Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 124–31.
 8. Kahn P.J., Cron R.Q. Higher-dose Anakinra is effective in a case of medically refractory macrophage activation syndrome. *J Rheumatol*. 2013; 40: 743–44.
 9. Kelly A., Ramanan A.V. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4: 615–20.
 10. Kuemmerle-Deschner J.B., Hachulla E., Cartwright R., Hawkins P.N., Tran T.A., Bader-Meunier B., Hoyer J., Gattorno M., Gul A., Smith J., Leslie K.S., Jiménez S., Morell-Dubois S., Davis N., Patel N., Widmer A., Preiss R., Lachmann H.J. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2012; 70: 2095–02.
 11. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A.O., Kimura Y., Li S., Hashkes P.J., Wallace C.A., Onel K.B., Foell D., Wu R., Biedermann S., Hamilton J.D., Radin A.R. Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 2486–96.
 12. Miettinen P.M., Narendran A., Jayanthan A., Behrens E.M., Cron R.Q. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 417–19.
 13. Nigrovic P.A., Mannion M., Prince F.H., Zeff A., Rabinovich C.E., van Rossum M.A., Cortis E., Pardeo M., Miettinen P.M., Janow G., Birmingham J., Eggebeen A., Janssen E., Shulman A.I., Son M.B., Hong S., Jones K., Ilowite N.T., Cron R.Q., Higgins G.C. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 545–55.
 14. Pascual V., Allantaz F., Arce E., Punaro M., Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005; 201: 1479–86.
 15. Quartier P., Allantaz F., Cimaz R., Pillet P., Mesiaen C., Bardin C., Bossuyt X., Boutten A., Bienvenu J., Duquesne A., Richer O., Chaussabel D., Mogenet A., Banchereau J., Treluyer J.M., Landais P., Pascual V. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 747–54.
 16. Ravelli A., Magni-Manzoni S., Pistorio A., Besana C., Foti T., Ruperto N., Viola S., Martini A. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis // *J Pediatr*. 2005; 146: 598–604.
 17. Ravelli A., Grom A.A., Behrens E.M., Cron R.Q. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*. 2012; 13: 289–98.
 18. Record J.L., Beukelman T., Cron R.Q. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol*. 2011; 38: 180–81.
 19. Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P., Constantin T., Wulfraat N., Horneff G., Brik R., McCann L., Kasapcopur O., Rutkowska-Sak L., Schneider R., Berkun Y., Calvo I., Erguven M., Goffin L., Hofer M., Kallinich T., Oliveira S.K., Uziel Y., Viola S., Nistala K., Wouters C., Cimaz R., Ferrandiz M.A., Flato B., Gamir M.L., Kone-Paut I., Grom A., Magnusson B., Ozen S., Sztajnbock F., Lheritier K., Abrams K., Kim D., Martini A., Lovell D.J. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2396–2406.
 20. Sawhney S., Woo P., Murray K.J. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 421–26.
 21. Stephan J.L., Kone-Paut I., Galambros C., Mouy R., Bader-Meunier B., Prieur A.M. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 1285–92.
 22. Stoll M.L., Cron R.Q. Treatment of juvenile idiopathic arthritis in the biologic age // *Rheum Dis Clin North Am*. 2013; 39: 751–66.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПОВЫШЕННЫХ ДОЗ
КАНАКИНУМАБА ДЛЯ РЕФРАКТЕРНОГО
СИНДРОМА АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ
У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ
ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ:
ДАННЫЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ**

*Костик М.М., Лихачева Т.С., Чикова И.А., Бучинская Н. В.,
Абрамова Н.Н., Калашникова О.В., Крон Р., Часнык В.Г.*

◆ **Резюме.** Синдром активации макрофагов (САМ) — жизнеугрожающее, потенциально фатальное осложнение си-

стемного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), проявляющееся в виде постоянной лихорадки, цитопанее, коагулопатии, дисфункции печени и ЦНС. Триггерами САМ могут быть активность основного заболевания, инфекции, лекарственные препараты. Известно, что интерлейкин-1 является ключевым цитокином в патогенезе САМ и сЮИА и обострения заболевания сопровождаются повышенным выбросом различных цитокинов, особенно интерлейкина-1 β . Большая часть случаев САМ является рефрактерной к традиционным дозам антицитокиновых препаратов и могут требовать повышенных доз антицитокиновых препаратов. В случаях развития САМ у пациентов с сЮИА, находящихся на терапии блокаторами интерлейкина-1, повышение доз этих препаратов может быть полезным. Это ранее было показано для анакинры, антагониста рецептора интерлейкина-1, однако этот препарат является недоступным во многих странах мира. Другой блокатор интерлейкина-1 — канакинумаб — моноклональное антитело, нейтрализующее интерлейкин-1 β ,

но не связывающее интерлейкин-1 α , подобно анакинре. В данной статье мы описываем 2 пациентов с сЮИА, развивших САМ на фоне стандартных доз канакинумаба (4 мг/кг). Оба пациента получили повышенные дозы канакинумаба: 150 мг (7,5 и 12,5 мг/кг, соответственно) с быстрым и полным разрешением САМ. Позже, дозы канакинумаба были возвращены к исходным. Не было зафиксировано побочных и нежелательных явлений, связанных с применением повышенных доз канакинумаба. Применение повышенных доз канакинумаба следует рассматривать как одну из терапевтических возможностей у пациентов, получающих канакинумаб и развивающих САМ на фоне применения стандартных доз канакинумаба.

◆ **Ключевые слова:** синдром активации макрофагов; системный ювенильный идиопатический артрит; интерлейкин-1; терапия блокаторами ИЛ-1; канакинумаб; моноклональные антитела.

◆ Информация об авторах

Костик Михаил Михайлович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: mikhael.kostik@gmail.com.

Лихачева Татьяна Серафимовна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tatianasl@list.ru.

Чикова Ирина Александровна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: irinachikova@gmail.com.

Бучинская Наталья Валерьевна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com.

Абрамова Наталья Николаевна — врач отделения анестезиологии и реанимации. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: abrnatalia@yandex.ru.

Калашникова Ольга Валерьевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: koira7@yandex.ru.

Крон Рэнди — профессор кафедры педиатрии. Медицинский факультет Университета Алабамы. 1600 7th Ave. S., CPP #M210, Birmingham, AL, 35233-1711, USA. E-mail: rcron@peds.uab.edu.

Часнык Вячеслав Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Kostik Mikhail Mikhaylovich — Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: mikhael.kostik@gmail.com.

Likhacheva Tatyana Serafimovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: tatianasl@list.ru.

Chikova Irina Aleksandrovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: irinachikova@gmail.com.

Buchinskaya Natal'ya Valer'yevna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com.

Abramova Natal'ya Nikolaevna — MD, the physician of ICU and Anesthesiology Department. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: abrnatalia@yandex.ru.

Kalashnikova Olga Valeryevna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: koira7@yandex.ru.

Cron Randy Q — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. 2 Division of Pediatric Rheumatology, University of Alabama School of Medicine. 1600 7th Ave. S., CPP #M210, Birmingham, AL, 35233-1711, USA. E-mail: rcron@peds.uab.edu.

Chasnyk Vyacheslav Grigoryevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАНИМАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКМО В МОДЕЛИ ОСТРОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ОСТАНОВКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У СВИНЕЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© Г.Г. Хубулава^{1,2}, А.Б. Наумов¹, С.П. Марченко¹, В.В. Суворов¹, И.И. Аверкин¹, О.В. Невмержицкая¹, В.В. Зайцев¹, А.А. Селиверстова¹, В.В. Андреев¹, С.В. Власенко³

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

²ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург;

³Городская многопрофильная больница № 40, Сестрорецк

Резюме. В настоящее время одной из нерешенных проблем для врача является поддержание жизнедеятельности организма в момент острого нарушения функции сердца и/или легких. По разным данным, от 80 % до 95 % летальных исходов, связанных с острой сердечно-сосудистой недостаточностью и острым нарушением функции легких (двухсторонний пневмоторакс, тяжелая травма грудной клетки, респираторный дистресс-синдром взрослых, тяжелый сепсис и т.п.), происходят из-за невозможности поддержания функции этих систем с помощью стандартных реанимационных мероприятий даже на 50 % [2, 4, 8, 11]. Имеются данные европейских медицинских центров об успешных исходах при данных ситуациях, которые связаны с включением в стандартные мероприятия сердечно-легочной реанимации (СЛР) метода экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [5, 12]. Для исследования применения этого метода при мероприятиях СЛР была смоделирована острая остановка кровообращения у животных. Результаты исследования в двух группах продемонстрирована высокая эффективность включения метода вспомогательной поддержки кровообращения (ЭКМО) в протокол СЛР. При оказании расширенного комплекса мероприятий сердечно-легочной реанимации при моделировании гипоксической остановки кровообращения у животных в группе с применением ЭКМО получена большая выживаемость к окончанию эксперимента, меньшая выраженность проявлений острой сердечной недостаточности. Межгрупповое сравнение дало предпосылки для разработки протоколов СЛР с применением ЭКМО, что приведет к уменьшению количества осложнений и летальных исходов у кардиохирургических пациентов.

Ключевые слова: экстракорпоральная мембранная оксигенация; мероприятия сердечно-легочной реанимации; кардиocereбральная протекция; церебральная перфузия; ЭКМО после операции на сердце.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из многих труднодостижимых задач в оказании сердечно-легочной реанимации является поддержание кровообращения. По разным источникам, за последние 25 лет выживаемость после СЛР при остановке сердца в условиях клиники улучшена в среднем на 27 % [1, 8]. В то же время при необходимости выполнения СЛР вне стационара благоприятный неврологический исход составляет от 5 до 10 % [3, 5, 6].

Во время СЛР сердечный выброс и легочный кровоток удается поддерживать не более чем 10–25 % от нормального. В связи с этим во время СЛР сохраняются предпосылки для возникновения гипоперфузионного механизма повреждения органов и тканей организма. Существует мнение, что основной причиной неблагоприятного клинического исхода после успешного восстановления естественного кровообращения в 35–80 % случаев является повреждение головного мозга во время реанимационных мероприятий [4–7]. Имеются данные о том, что при реанимационных мероприятиях, которые выполняются с применением открытого массажа сердца, возможность достигать нормального перфузионного давления в коронарных артериях и головном мозге выше, чем при выполнении закрытого масса-

жа сердца. Несмотря на это, при таких ситуациях торакотомия нецелесообразна в связи с высокой вероятностью возникновения осложнений, которые очевидно не улучшат исход. Но некоторые авторы считают необходимым пересмотреть показания к выполнению торакотомии при СЛР для осуществления открытого массажа сердца [8, 9].

Рядом исследований показано, что механическая поддержка кровообращения с помощью ЭКМО, в сравнении с выполненной СЛР без ЭКМО, значительно улучшает выживаемость [11]. Основными задачами ведения пациентов в постреанимационном периоде являются обеспечение адекватного артериального давления и достаточной доставки кислорода. Чтобы восстановить эффективное кровообращение во время сердечно-легочной реанимации и обеспечить контролируемую реперфузию после остановки сердца предпочтительно применение вено-артериального варианта подключения ЭКМО. Причем подключение в восходящий отдел аорты или через правую подключичную артерию обеспечивает лучший поток оксигенированной крови в коронарных артериях и в магистральных сосудах дуги аорты. По данным Морриса (Morris) и его коллег, подключение ЭКМО у 66 пациентов во время

резистентной к СЛР остановки кровообращения (более 50 минут) обеспечило 35 % выживаемость (22 пациента из 66) в этой категории [10].

Данное исследование посвящено изучению эффективности СЛР с применением метода экстракорпоральной мембранной оксигенации при остановке кровообращения. Работа направлена на определение адекватности поддержания системного кровообращения, оценку возможности редукции неврологических осложнений после реанимационных мероприятий, изучение постреанимационных изменений в тканях различных органов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность сердечно-легочной реанимации с применением метода экстракорпоральной мембранной оксигенации при остановке кровообращения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на базе лаборатории экспериментальной медицины Научно-исследовательского центра СПбГПМУ. В исследование включены 20 лабораторных свиней («минипиги») массой тела 8–15 кг (два животных по 8 кг, два — 9 кг, три 11 кг, пять — 12 кг, пять — 14 кг, три — 15 кг ($\pm 0,5$ кг)) без соматической и инфекционной патологии.

Для реализации поставленных целей на модели острой гипоксической остановки кровообращения на лабораторных свиньях выполнено исследование эффективности реанимационных мероприятий в двух группах по десять животных в каждой: в первой группе (контроль) выполнены мероприятия расширенного реанимационного комплекса без подключения ЭКМО (обеспечение функции дыхания с помощью аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ), обеспечение циркуляции крови за счет выполнения открытого массажа сердца). Во второй (экспериментальной) группе применялся метод ЭКМО через 15 минут от начала осуществления реанимационных мероприятий.

До начала исследования, после выполненной премедикации проводилось исходное обследование животного, включающее в себя: клинический анализ крови, биохимический анализ артериальной и венозной крови. Для этого использовался экспресс-анализатор показателей крови Abbott I-STAT с применением одноразовых картриджей CG8+. Все исследования крови выполнялись при одинаковых условиях внешней среды. Динамическое наблюдение и оценка показателей центральной гемодинамики производилась с помощью инвазивных и неинвазивных методов (определялась частота сердечных

сокращений, уровень артериального давления, перфузионное давление, центрального венозного давления, ударный объем, фракция выброса левого желудочка, уровень доставки кислорода). Для инвазивного мониторинга артериального давления выполнялась катетеризация артерии (после выполнения торакотомии, с использованием доступа к одной из ветвей плечеголового ствола). Чтобы оценить функцию сердца, клапанного и подклапанного аппарата, размеры камер сердца, произвести расчеты ударного объема левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, выполнялось эхокардиографическое исследование. Определяли следующие показатели: конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический объем ЛЖ, ударный объем ЛЖ, сердечный выброс, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (рис. 1). Формулы для определения УО ЛЖ, ФВ ЛЖ, сердечного выброса (по методике Тейхольтс (Teicholtz)):

$УО (мл) = КДОЛЖ - КСОЛЖ$, где

КДОЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка (мл);

КСОЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка (мл).

Во время проведения СЛР УО рассчитывался по формуле:

$УО (мл) = VTI \times CSA$, где

VTI — интеграл линейной скорости кровотока через аортальный клапан;

CSA — площадь поперечного сечения на уровне аортального клапана.

$СВ (мл/мин) = (УО \times ЧСС) / 1000$, где

УО — ударный объем по Тейхольтс (мл);

ЧСС — частота сердечных сокращений ($удар \times мин^{-1}$).

$ФВ (\%) = УО / КДОЛЖ$, где

УО — ударный объем по Тейхольтс (мл);

КДОЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка (мл) (рис. 1).

В экспериментальной группе на первом этапе показатели гемодинамики оценивались так же как и в контрольной группе, а на втором — по расчетным данным, выставленным на аппарате ЭКМО.

Исследование проводилось в несколько этапов.

Первый этап. Моделирование острой остановки кровообращения, выполнение реанимационных мероприятий.

На данном этапе проводилось изучение эффективности проведения расширенной СЛР у животных без применения метода вспомогательного кровообращения в условиях экспериментальной кардиохирургической операционной. Для проведения исследования в двух исследуемых группах была смоделирована острая гипоксическая остановка

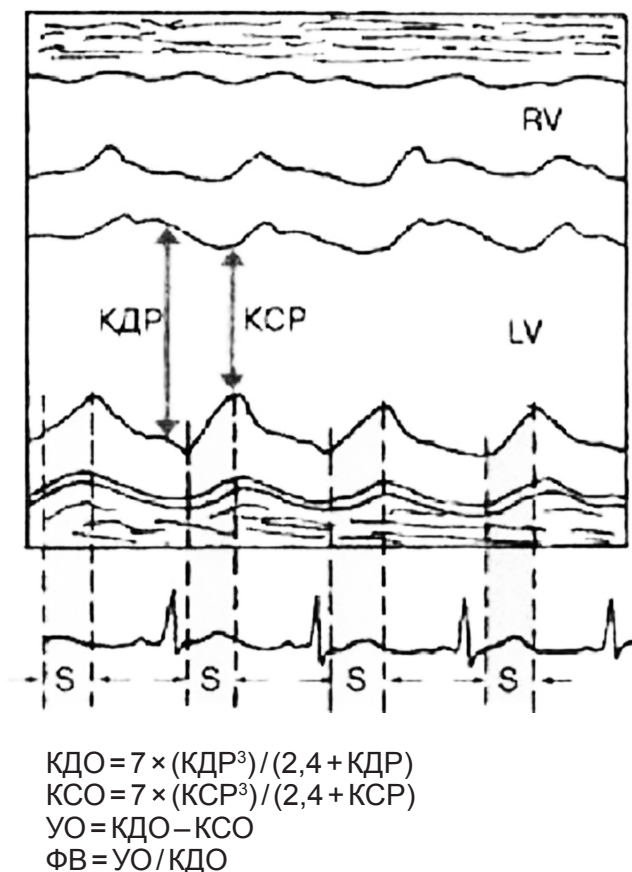


Рис. 1. М-режим ЭХОКГ, методика расчета по Тейхольтс (КСР, КДР — конечный систолический и диастолический размер)

кровообращения методом системной миорелаксации. В момент диагностирования прогрессирования нарушения ритма по типу желудочковых аритмий или асистолии начинались реанимационные мероприятия. Алгоритм действия представляет собой стандартизованные мероприятия СЛР. Отличительной особенностью оказания СЛР в данном исследовании является выполнение открытого массажа сердца, которое осуществлялось хирургом после выполнения срединной стернотомии.

После индукции в анестезию и достижения хирургической стадии наркоза моделировалась системная миоплегия с помощью миорелаксантов, производилась интубация трахеи для последующего проведения вспомогательной вентиляции легких. ИВЛ не начиналась до момента регистрации острой остановки кровообращения. После появления признаков циркуляторного ареста (фибрилляция желудочков или асистолия) начиналась ИВЛ (с параметрами $V_t = 6$ мл/кг, $f = 10$, $FiO_2 = 21\%$). Параллельно хирургической бригадой выполнялась срединная стернотомия (требуемое время 4 минуты). На 4-й минуте от момента остановки кровообращения хи-

рург начинал открытый массаж сердца. В обеих группах в течение 15 минут проводился открытый массаж сердца, искусственная вентиляция легких и поддержание нормальной функции органов и систем, регистрировались показатели гемодинамики, оценивалась эффективность оказания помощи. На 15-й минуте открытого массажа сердца, не прерывая его, осуществлялся контроль лабораторных исследований артериальной и венозной крови.

Второй этап. Продолжение СЛР, применение метода ЭКМО в экспериментальной группе.

На данном этапе выполнялось исследование по изучению эффективности проведения СЛР у животных с применением метода вспомогательного кровообращения с помощью аппарата ЭКМО (фирмы Maquet Cardiohelp-i) в условиях операционной в лаборатории экспериментальной медицины Научно-исследовательского центра СПбГПМУ. Применение метода ЭКМО в экспериментальной группе началось спустя 15 минут оказания СЛР. В контрольной группе животных оказание реанимационных мероприятий продолжалось без применения ЭКМО — выполнялся открытый массаж сердца, ИВЛ. Подготовка аппарата ЭКМО к работе и проведение сеанса вспомогательного кровообращения осуществлялись врачом-перфузиологом. Канюляция сосудов с целью осуществления вспомогательного кровообращения выполнялась хирургами с соблюдением правил асептики и антисептики, по экспериментальному алгоритму. При этом условия для проведения эксперимента были идентичны таковым при выполнении исследования в первой группе животных (контрольной).

По истечению 15 минут выполнения открытого массажа сердца, не прерывая его, началась механическая поддержка кровообращения. До этого производились контрольные исследования крови, дополнительная инфузия кристаллоидных растворов в дозе 10 мл/кг. Для обеспечения системной гипокоагуляции внутривенно вводился нефракционированный гепарин в дозе 100 ЕД/кг. С началом работы аппарата ЭКМО осуществлялась постоянная инфузия гепарина в дозе 50 ЕД/кг/ч с помощью инфузомата. Степень гипокоагуляции контролировалась каждые 20 минут: производили контроль активированного времени свертывания крови (ВСК). ВСК поддерживалось в пределах от 180 до 250 секунд.

Подключение системы вспомогательного кровообращения (аппарат ЭКМО) в экспериментальной группе выполнялось по схемам вена-артерия (полые вены — дуга аорты, или правая бедренная вена — правая бедренная артерия) и вено-венозного подключения. Схема вено-венозного типа подклю-

чения ЭКМО, с применением двухпросветной канюли, с доступом через правую бедренную вену, применена у двух животных. В течение 5 минут мониторинга гемодинамики, при применении метода вено-венозного ЭКМО, отмечалось прогрессивное снижение системного среднего давления, замедление кровотока по сосудам брахиоцефального ствола. Это связано с тем, что при вено-венозном подключении нет возможности адекватной поддержки системной гемодинамики (например, при повышении давления в контуре ЭКМО центральное венозное давление не изменялось). Поэтому главный недостаток такого способа подключения — невозможность полной поддержки системного кровообращения. Соответственно при циркуляторном аресте или тяжелом нарушении системной гемодинамики целесообразно применять только метод вено-артериального ЭКМО. Учитывая недостаточное поддержание системной гемодинамики, было принято решение о переходе на метод вено-артериального ЭКМО.

В экспериментальной группе через 30 минут от начала СЛР производились мероприятия направленные на восстановление сердечного ритма, а также контроль лабораторных показателей. В случае брадиаритмии навязывался ритм с помощью временной эпикардиальной трехкамерной бивентрикулярной ресинхронизирующей кардиостимуляции. Чтобы достичь максимально физиологичного проведения импульса по миокарду применялись биполярные электроды для временной электрокардиостимуляции, которые подшивались по следующей схеме: предсердный электрод в область медиальной части крыши правого предсердия (наиболее близкое расположение к пучку Бахмана), правожелудочковый электрод в среднюю часть передней стенки правого желудочка ближе к межжелудочковой борозде, левожелудочковый электрод — в среднюю часть области боковой стенки левого желудочка. В случае фибрилляции желудочков (четыре эксперимента), выполнялась дефибрилляция, которая была эффективна в трех случаях. Отключение животных от аппарата ЭКМО производилось при стабилизации центральной гемодинамики на фоне опережающей кардиостимуляции через 6 часов от начала СЛР с последующим переводом животного на естественную циркуляцию и наблюдением в течение часа. По истечении семи часов от начала СЛР выполнялись контрольные исследования (ЭКГ, ЭХОКГ с измерением исследуемых параметров, лабораторные исследования крови, оценка показателей центральной гемодинамики).

В контрольной группе спустя 30 минут от начала СЛР производились мероприятия по восстановле-

нию сердечного ритма. Эвтаназия экспериментальных животных производилась в соответствии с нормами биоэтики под наркозом, с помощью эксфузии крови.

Третий этап. Анализ и обработка полученных данных.

Оценка эффективности СЛР в обеих группах оценивалась по показателям инвазивной гемодинамики, ультразвуковой оценки кровотока внутренних органов, лабораторным данным артериальной и венозной крови, ультразвуковой оценки работы системы кровообращения (ЧСС, уровень среднего АД, центральное венозное давление (ЦВД), ударный объем (УО), фракция выброса левого желудочка (ФВ), уровень доставки кислорода (ДО₂)), а также по данным посмертной магнитно-резонансной компьютерной томографии (МРТ) головного мозга.

Статистический анализ данных осуществлялся с применением программы SPSS с помощью критерия Вилкоксона. Уровень значимости принят за 0,05. Сравнивались показатели центральной гемодинамики в спокойном состоянии до моделирования остановки кровообращения с показателями центральной гемодинамики во время проведения СЛР (в одной группе СЛР с ЭКМО, в другой СЛР с открытым массажем сердца).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя имеющиеся данные в двух группах, и акцентируя внимание на адекватности СЛР, а именно поддержании центральной гемодинамики и постреанимационных последствиях, мы получили следующие результаты.

В группе животных, которым мероприятия СЛР осуществлялись без ЭКМО с проведением открытого массажа сердца, показатели гемодинамики во время проведения СЛР существенно отличались от таковых в обычном состоянии, т. е. до начала моделирования остановки кровообращения. Различия были статистически значимы при сравнении всех параметров (табл. 1).

Во второй группе животных, которым мероприятия СЛР осуществлялись с ЭКМО, исследуемые параметры гемодинамики соответствовали физиологичным.

Сравнивая показатели системной гемодинамики получены сходные по характеру данные, которые продемонстрировали превосходство метода ЭКМО в поддержании нормальной функции системы кровообращения во время проведения реанимационных мероприятий (рис. 2–4). Так, в группе «без ЭКМО» ударный объем снизился в среднем в 4,5 раза. Уровень перфузионного (среднего) давления при открытом массаже сердца был в среднем меньше

Таблица 1

Показатели гемодинамики в группе животных, которым мероприятия СЛР осуществлялись без проведения ЭКМО с проведением открытого массажа сердца

Показатель	В покое	СЛР с открытым массажем сердца	Статистические критерии
УО	Me=48 мл, (Q1=46,75; Q3=51)	Me=10,5 мл, (Q1=3; Q3=12,25)	T=0, Z=-2,8, p=0,005
ФВ	Me=56 %, (Q1=51; Q3=58,5)	Me=0 %, (Q1=0; Q3=0)	T=0, Z=-2,8, p=0,005
СрАД	Me=88,7 мм Hg, (Q1=85,3; Q3=91,8)	Me=24 мм Hg, (Q1=17,9; Q3=28,8)	T=0, Z=-2,8, p=0,005
ЦВД	Me=4 мм Hg, (Q1=3; Q3=5)	Me=0,5 мм Hg, (Q1=0; Q3=1)	T=0, Z=-2,81, p=0,005
ДО ₂	Me=646,3 мл, (Q1=602,1; Q3=701,8)	Me=146,3 мл, (Q1=44,8; Q3=190,5)	T=0, Z=-2,8, p=0,005

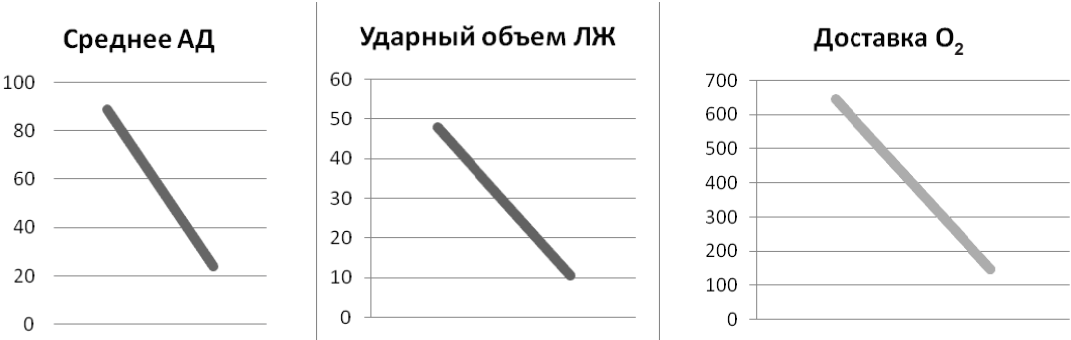


Рис. 2–4. Уровень срАД, УО ЛЖ и ДО₂ до исследования и во время проведения мероприятий СЛР с открытым массажем сердца

в 3,7 раза. Это указывает на значительное снижение трофики тканей, в частности головного мозга. Кроме этого, в данной группе не исключен факт тяжелого кислородного голодания клеток организма, в связи с критическим снижением уровня доставки кислорода, который в среднем составлял 146,3 мл (в 4,4 раза меньше, чем до исследования).

По данным посмертной магнитно-резонансной томографии головы животных, которым осуществлялось подключение вспомогательного крово-

обращения (ЭКМО), на высокопольном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла с получением диффузионно-, T1-и T2-взвешенных изображений во всех случаях был диагностирован локальный отек головного мозга, однако ни в одном случае не был выявлен диффузный отек головного мозга с преимущественным поражением корковых отделов, что может являться последствием внезапной остановки сердечной деятельности и перенесенной тяжелой гипоксии (рис. 5, 6).



Рис. 5. МРТ головы свиньи (продольный срез)

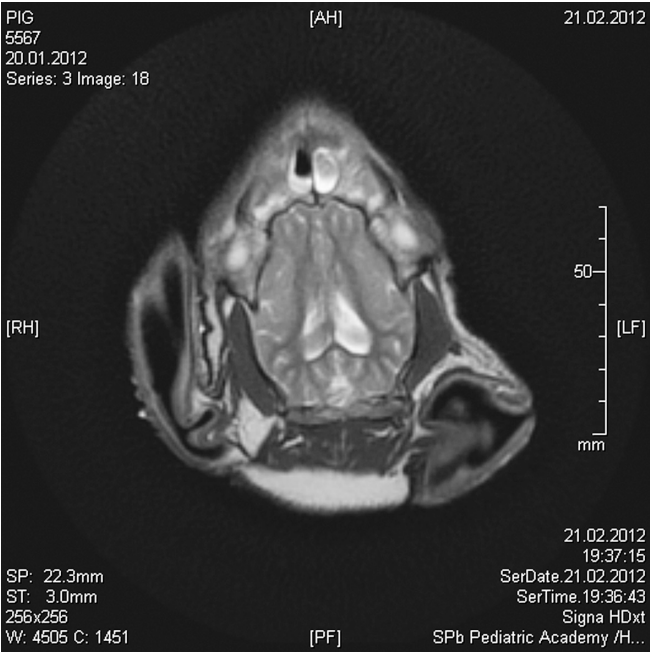


Рис. 6. МРТ головы свиньи (поперечный срез)

По заключению посмертной магнитно-резонансной томографии головы животных, которым мероприятия СЛР проводились без подключения ЭКМО, на высокопольном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла с получением диффузионно-, T1- и T2-взвешенных изображений имеются признаки диффузного отека головного мозга в 8 случаях, с поражением корковых отделов различной локализации, из них в двух случаях отмечаются признаки смещения срединных структур головного мозга. На двух снимках внутрочерепные структуры не дифференцируются, что, вероятнее всего, связано с тяжелыми постгипоксическими повреждениями головного мозга.

Таким образом, результатами исследования в двух группах продемонстрирована высокая эффективность включения метода вспомогательной поддержки кровообращения (ЭКМО) в протокол СЛР.

При оказании расширенного комплекса мероприятий сердечно-легочной реанимации при моделировании гипоксической остановки кровообращения у животных в группе с применением ЭКМО получена большая выживаемость к окончанию эксперимента, меньшая выраженность проявлений острой сердечной недостаточности. Получены данные о патологических изменениях структур головного мозга во время СЛР в обеих группах с помощью МРТ. Межгрупповое сравнение дало предпосылки для разработки протоколов СЛР с применением ЭКМО, что приведет к уменьшению количества осложнений и летальных исходов у кардиохирургических пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Исследуемые показатели гемодинамики в группе с применением метода ЭКМО были приближены к физиологичным, в сравнении с показателями гемодинамики в группе «без ЭКМО», что в результате может влиять на исход сердечно-легочной реанимации.
2. В исследовании показана возможность проведения высокоэффективной реанимации. Для более детальной и качественной оценки применения метода ЭКМО при мероприятиях СЛР и разработки рекомендаций необходимо продолжить исследования.

Благодарность

Эта статья подготовлена вместе с коллегами из «Центра детской кардиологии и кардиохирургии», г. Киев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexis A.T., Robert A., Berg M., et al. Pediatric Cardiopulmonary resuscitation: advances in science, techniques, and outcomes. *Pediatr.* 2008; 122: 1086.

2. De Mos N., Van Litsenburg R.R., McCrindle B. et al. Pediatric in intensive care unit cardiac arrest: incidence, survival, and predictive factors. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (4): 1209–15.
3. Dembitsky W.P., Moreno-Cabral R.J., Adamson R.M. et al. Emergency resuscitation using portable extracorporeal membrane oxygenation. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 55: 304–9.
4. Lopes-Herce J., Garcia C., Domingues P. et al. Characteristics and outcome of cardiorespiratory arrest in children. *Resuscitation.* 2004; 63: 311–20.
5. Lopez-Herce J., Garcia C., Dominguez P. et al. Outcome of out-of-hospital cardiorespiratory arrest in children. *Pediatr. Emerg. Care.* 2005; 21 (12): 807–15.
6. Nadkarni V.M., Larkin G.L., Pederdy M.A. et al. National registry of cardiopulmonary resuscitation investigators. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA.* 2006; 295 (1): 50–7.
7. Ravishankar C., Dominguez T.E., Kreutzer J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation after stage I reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2006; 7 (4): 319–23.
8. Shindler M.B., Bohn D., Cox P.N. et al. Outcome of out of hospital cardiac or respiratory arrest in children. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (20): 1473–9.
9. Tunstall-Pedoe H., Bailey L., Chamberlain D.A. et al. Survey of 3765 cardiopulmonary resuscitations in British hospitals (the BRESUS Study): methods and overall results. *BMJ.* 1992; 304 (6838): 1347–51.
10. Young K.D., Seidel J.S. Pediatric cardiopulmonary resuscitation: a collective review. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 33 (2): 195–205.
11. Younger J.G., Schreiner R.J., Swaniker F. et al. Extracorporeal resuscitation of cardiac arrest. *Acad. Emerg. Med.* 1999; 6: 700–7.
12. Zaritsky A., Nadkarni V., Geston P. et al. CPR in children. *Ann. Emerg. Med.* 1987; 16 (10): 1107–11.

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF RESUSCITATION WITH EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN A MODEL OF ACUTE HYPOXIC CARDIAC ARREST IN PIGS (EXPERIMENTAL STUDY)

Khubulava G.G., Naumov A.B., Marchenko S.P., Suvorov V.V., Averkin I.I., Nevmerzhitskaya O.V., Zaytsev V.V., Seliverstova A.A., Andreyev V.V., Vlasenko S.V.

◆ **Resume.** Cardiopulmonary resuscitation (CPR) with closed-chest cardiac massage was developed to maintain circulation and ventilation until life-threatening problems could be corrected or reversed. Studies on the effect of CPR have shown that about 80–95 % cases of resuscitation are fatal or severe neurological consequences and survival to discharge

after CPR ranged from 6 to 22 % [2, 4, 8, 11]. Furthermore, the chances of survival decline rapidly if the resuscitation period more than 10 minute. At the same time, we know that successful neurologic outcomes are inversely associated with the time of brain hypoperfusion. Because of the low survival rate after prolonged CPR, more aggressive methods have been suggested to increase success. With the advancement of techniques, extracorporeal mechanical support has been applied in conjunction with CPR, with variable results [5, 12]. To assess the efficacy of resuscitation with extracorporeal membrane oxygenation was modeled the acute hypoxic cardiac arrest in pigs. Results of the study in the two groups demonstrate efficient switching method supporting circulatory

support (ECMO) in the minutes of CPR. In the provision of an extended set of measures of cardiopulmonary resuscitation in the modeling of hypoxic cardiac arrest in animals in the group with ECMO received great survival to the end of the experiment, less expressed manifestations of acute heart failure. Intergroup comparison given the prerequisites for the development of protocols with the use of ECMO CPR, which would reduce the number of complications and death in patients undergoing cardiac surgery.

◆ **Key words:** cardiopulmonary resuscitation; resuscitation with extracorporeal membrane oxygenation; ECMO after cardiac surgery; cerebral perfusion; cerebral protection.

◆ Информация об авторах

Хубулава Геннадий Григорьевич — член-корреспондент РАМН, д-р мед. наук, профессор. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Наумов Алексей Борисович — канд. мед. наук, доцент. Кафедра анестезиологии и реаниматологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: naumov99@gmail.com.

Марченко Сергей Павлович — д-р мед. наук, профессор. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Суворов Виталий Владимирович — ассистент. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vitalikkrak@gmail.com.

Аверкин Игорь Игоревич — ассистент. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: averkin.igor@gmail.com.

Невmerzhiцкая Оксана Владимировна — канд. мед. наук, заместитель главного врача по неонатологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ovnevmer@gmail.com.

Зайцев Владимир Владимирович — ассистент. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: doktor812@rambler.ru.

Селиверстова Анастасия Алексеевна — ассистент. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alisa-0072006@yandex.ru.

Андреев Вадим Владимирович — ассистент. Кафедра анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: smpgmu@mail.ru.

Власенко Сергей Васильевич — канд. мед. наук. СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». 197706, Санкт-Петербург, Сестро-рецк, ул. Борисова, д. 9. E-mail: vlasenko@gmail.com.

Khbulava Gennadiy Grigoryevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.

Naumov Aleksey Borisovich — MD, PhD, Associate Professor. Department of Anaesthesiology and Resuscitation. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: naumov99@gmail.com.

Marchenko Sergey Pavlovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Suvorov Vitaliy Vladimirovich — Assistant Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vitalikkrak@gmail.com.

Averkin Igor Igorevich — Assistant Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: averkin.igor@gmail.com.

Nevmerzhiцkaya Oksana Vladimirovna — MD, PhD, Chief of Neonatology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ovnevmer@gmail.com.

Zaytsev Vladimir Vladimirovich — Assistant Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: doktor812@rambler.ru.

Seliverstova Anastasiya Alekseyevna — Assistant Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alisa-0072006@yandex.ru.

Andreyev Vadim Vladimirovich — Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: smpgmu@mail.ru.

Vlasenko Sergey Vasilyevich — MD, PhD. City hospital N 40. 9, Borisova St., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia. E-mail: vlasenko@gmail.com.

ИЗОНИМИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ИНБРИДИНГА В ДЕТСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ ЯМАЛЬСКОЙ И ГЫДАНСКОЙ ТУНДРЫ

© С.Л. Аврусин¹, В.Г. Часнык¹, И.В. Солодкова¹, Е.В. Синельникова¹, Я.Н. Бобко¹, Т.Е. Бурцева²

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

²Учреждение РАМН «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» СО РАМН, Якутск

Резюме. Известно, что под термином «инбридинг» понимают производство потомства родителями, состоящими в близком родстве. В результате инбридинга в популяции увеличивается количество гомозигот и, соответственно, уменьшается количество гетерозигот, что ухудшает качество популяции (инбридинг-депрессия), поскольку увеличивает вероятность того, что потомство будет страдать от болезней, ассоциированных с рецессивными генами. В изолированных популяциях со временем происходит выбраковка индивидов, получивших вследствие инбридинга неблагоприятные признаки (Kirkpatrick et al., 2000). Уменьшение генетического разнообразия в результате инбридинга приводит, как правило, к тому, что индивид и популяция теряют способность к адаптации к изменяющимся условиям внешней среды, поскольку многие функции организма генетически детерминированы. Простейшие статистические расчеты указывают на то, что все люди являются родственниками. Коэффициент инбридинга может быть определен при анализе генеалогических деревьев путем подсчета количества предков до общего предка обоих родителей. *Целью исследования* было определение коэффициента инбридинга по оценке изонимии в детской популяции ненцев и хантов ямальской и гыданской тундр Ямало-Ненецкого автономного округа. Структура изонимии у жителей гыданской и ямальской тундр была анализирована по распределению фамилий у 2043 детей, живущих в поселках, и у жителей тундр, приписанных к интернатам, расположенным в поселках Салемал, Панаевск, Яр-Сале, Новый Порт и Гыда. Коэффициент инбридинга рассчитывали по брачной изонимии с использованием подхода Crow, Mange (1965). В ходе исследования определена ожидаемая частота изонимичных браков для отдельных фамилий ненцев и хантов, проживающих в ярсалинской, салемальской, панаевской, ново-портовской и гыданской тундрах. В гыданской тундре для одной из фамилий, не входящей в список наиболее распространенных ни в одном из обследованных поселков, зафиксирована рекордная ожидаемая частота изонимичных браков — 0,189. Значения коэффициентов случайного инбридинга в популяциях ямальской и гыданской тундр колеблются в диапазоне 0,02 – 0,058, что существенно выше, чем, например, в модельном районе Якутии (0,0007) (Кучер и соавт., 2010) и в Кировской области (0,00321 – 0,01063) (Кадышев, 2011). Наибольшее значение коэффициента случайного инбридинга (0,058) — третье по величине из опубликованных к настоящему времени в мире — зарегистрировано нами у жителей гыданской тундры.

Ключевые слова: анализ изонимии; дети; коэффициент инбридинга; коренные малочисленные народности севера России; Ямало-Ненецкий автономный округ.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что под термином «инбридинг» понимают производство потомства родителями, состоящими в близком родстве [27]. В результате инбридинга в популяции увеличивается количество гомозигот и, соответственно, уменьшается количество гетерозигот, что ухудшает качество популяции (инбридинг-депрессия) [21, 31], поскольку увеличивает вероятность того, что потомство будет страдать от болезней, ассоциированных с рецессивными генами. Например, непараметрический коэффициент корреляции между грузом аутосомно-доминантной наследственной изолированной офтальмопатии и коэффициентом случайного инбридинга F_i составил $0,98 \pm 0,09$, а между значениями случайного инбридинга F_i и отягощенностью популяции аутосомно-рецессивной наследственной изолированной офтальмопатии он составил $0,70 \pm 0,36$ [5].

В изолированных популяциях со временем происходит выбраковка индивидов, получивших вследствие инбридинга неблагоприятные признаки

[17, 34]. Уменьшение генетического разнообразия в результате инбридинга приводит, как правило, к тому, что индивид и популяция теряют способность к адаптации к изменяющимся условиям внешней среды, поскольку многие функции организма генетически детерминированы.

Хотя инбридинг изменяет частоту генотипов по сравнению с расчетной по уравнению Hardy–Weinberg, предполагающему случайное образование пар родителей, он не изменяет частоты аллелей.

Инбридинг рассчитывают, как долю вероятности двух аллелей быть идентичными вследствие происхождения от одного предка. Эта доля называется коэффициентом инбридинга. Таким образом, коэффициент инбридинга — мера вероятности того, что индивид имеет идентичные аллели из-за наличия общих предков.

Генетическая структура человеческой популяции может быть описана в терминах инбридинга внутри ее субпопуляций и обмена генами между субпопуляциями [42, 51]. Если так, то паттерн структуры популяции может быть представлен в виде распре-

деления коэффициентов генетических расстояний или коэффициентов родства (коэффициента инбридинга) внутри каждой субпопуляции или между всеми возможными парами субпопуляций.

Простейшие статистические расчеты указывают на то, что все люди являются родственниками. Коэффициент инбридинга может быть определен при анализе генеалогических деревьев путем подсчета количества предков до общего предка обоих родителей. При этом может использоваться метод пути (path method) или табличный метод (tabular method), в том числе и в варианте James R. Hardiman [30], по сути, варианты, описываемые в наиболее общем виде формулой, предложенной в 1922 году [53, 54, 55]:

$$F_x = \sum \left[\left(\frac{1}{2} \right)^{n+1} (1 + F_A) \right],$$

где F_x — коэффициент инбридинга индивида X , n — количество связей между родителями индивида X через общего предка, F_A — коэффициент инбридинга общего предка A .

На популяционном уровне средний коэффициент инбридинга рассчитывается усреднением коэффициентов инбридинга по всем парам.

В отличие от популяций, живших в древности — например, египтян и инков, поощрявших браки между братьями и сестрами правящей династии — все известные живущие в настоящее время человеческие сообщества категорически не приемлют инцеста (браков родителей с детьми и браков сибсов), но относятся значительно более лояльно к бракам двоюродных братьев и сестер. Поскольку фамилии передаются потомкам по отцовской линии, исследование их распространения является одним из способов изучения уровня инбридинга в популяции.

Как известно, фамилии являются, по сути, аллелями одного локуса [47].

В таком случае, распределение фамилий и их эволюция могут быть описаны в терминах теории нейтральных мутаций для конечной популяции [56].

В 1875 году сын Чарльза Дарвина — Джордж впервые попытался установить частоту близкородственных браков по совпадению фамилий [25, 35]. В 1965 году Crow и Mange развили эту методологию, обосновав введение в практику коэффициента инбридинга, используя в качестве этого обоснования известный математический аппарат. Таким образом, Crow и Mange предложили способ расчета коэффициентов инбридинга по частоте браков между индивидами, имеющими одну фамилию (изонимия) и показали, что уровень изонимии является марке-

ром инбридинга в популяции независимо от степени родства брака. Внедрение дополнительных методов анализа позволило расширить приложения метода изонимии на оценку генетического расстояния и динамики во времени [37, 38, 39, 44, 47, 48, 49, 50, 52].

С тех пор термин «изонимия», под которым понимаются браки, когда фамилии жениха и невесты одинаковы, стал широко использоваться в медицине. Crow и Mange, по сути, представили простые соображения, позволяющие рассчитать соотношение изонимии и коэффициента инбридинга для случаев близкородственных браков. Например, если невеста — двоюродная сестра жениха, то у них есть общие бабушка или дедушка. На рисунке 1 представлены все возможные комбинации родственных связей в этом случае. Но поскольку фамилия передается только по отцовской линии, то изонимичным будет только 1 брак из четырех — только тот, когда отцы жениха и невесты — братья.

Соответственно, в случае близкородственного брака второго уровня, только 1 из 16 вариантов является изонимичным. Ожидаемая частота изонимии прямо пропорциональна ожидаемому коэффициенту инбридинга. Так, если отношение изонимии у потомков первого уровня близкородственного родства (двоюродные сестры) = $1/4$ а у их детей — $1/16$, то отношение изонимии — $1/4$: $1/16 = 4$. Для браков второго и третьего уровней отношение изонимии тоже равно 4 ($1/16$: $1/64$; $1/64$: $1/256$ соответственно).

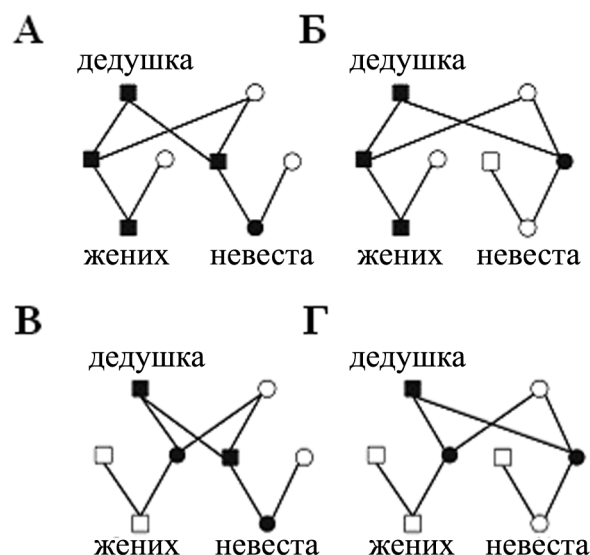


Рис. 1. Наследование фамилии в случае брака двоюродных родственников [40]. А. Отцы жениха и невесты — братья. Б. Отец жениха и мать невесты — брат и сестра. В. Мать жениха и отец невесты — сестра и брат. Г. Матери жениха и невесты — сестры

Таким образом, если нам известна общая частота изонимии в популяции, то мы можем определить для нее уровень инбридинга, используя простую формулу:

$$F = P/4,$$

где P — относительная частота изонимичных браков в популяции, F — коэффициент инбридинга. Коэффициент F может быть определен не только подсчетом числа изонимических браков, но также и подсчетом вероятности изонимии в конкретном поколении предков [47], т.е. простым подсчетом однофамильцев с учетом пола.

При принятии предположения о том, что уровень изонимии — простой маркер общности происхождения, можно различить случайный (F_r) и неслучайный (F_n) компоненты коэффициента инбридинга F .

Случайный компонент определяется тем, что даже при случайном выборе есть вероятность — тем большая, чем меньше численность популяции — выбрать генетически близкую пару. Неслучайный компонент определяется индивидуальными пристрастиями в выборе пары.

Для расчета случайного и неслучайного компонента надо знать ожидаемую (P_r) и действительную (P) частоту изонимичных браков. Действительная частота определяется по отношению изонимичных браков к общему количеству браков, а ожидаемая частота — по вероятности случайного выбора пары с такой же фамилией. Последнее рассчитывается по доле однофамильцев в парах мужчины — женщина с любой фамилией.

Таким образом, коэффициенты инбридинга могут быть рассчитаны по следующим формулам:

$$\begin{aligned} F_r &= P_r / 4 \\ F_n &= (P - P_r) / 4 (1 - P_r) \\ F &= F_n + (1 - F_n) F_r \end{aligned}$$

Необходимо обратить внимание на то, что, теоретически, общий коэффициент инбридинга не может быть равен простой сумме случайного и неслучайного компонентов, поскольку инбридинг может быть *только* случайным или неслучайным. Поэтому случайный компонент коэффициента должен быть еще умножен на вероятность того, что в действительности он не является случайным ($1 - F_n$). В настоящее время в реальных популяциях неслучайный компонент весьма незначителен, и им пренебрегают. Для абсолютного большинства популяций коэффициент корреляции между F_r и F составля-

ет порядка 0,7–0,8. Например, в работе Fuster V., Colantonio S. [28], изучавших коэффициент инбридинга в Испании, он составлял 0,743 ($p < 0,01$).

Цель настоящего исследования: определить коэффициент инбридинга по частоте изонимии в детской популяции ненцев, проживающих в ямальской и гыданской тундрах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе обследования 2043 детей ненцев и хантов, в 2009–2012 гг. проживавших в поселках и тундрах Ямальского и Тазовского районов Ямало-Ненецкого автономного округа, анализирована частота изонимии.

Географическое положение поселков представлено на рисунке 2.

Транспортная инфраструктура обследованных поселков неразвита. Постоянно действующего автомобильного сообщения поселков с окружным центром (Салехард) и друг с другом нет. Есть круглогодичное регулярное авиасообщение (вертолет), в зимний период пользуются дорогами, проложенными по льду рек (зимники), в периоды открытой воды — моторными лодка-



Рис. 2. Географическое положение обследованных поселков Ямало-Ненецкого округа (<https://www.google.com/maps/@70.3797093,75.477204,5z?hl=en-US>)

ми и катерами. Между Салехардом и поселками Ямальского района летом курсирует рейсовый теплоход. Поселок Гыда и Гыданская тундра являются наиболее изолированными местами проживания. Связи с поселками Ямальского района и Ямальской тундрой из-за значительной удаленности практически нет.

Уровень изонимии оценен в популяции детей, проживающих в семьях в поселках Ямальского района (группа «Ямальский район») а также в тундрах, закрепленных за интернатами, расположенными в поселках Салемал, Панаевск, Яр-Сале, Новый Порт и Гыда.

При расчете коэффициента инбридинга использована методология Crow и Mange и подход V. Weiss [47], неслучайным компонентом пренебрегали.

Частота фамилии определялась отдельно для девочек (f) и мальчиков (m), ожидаемая частота изонимичных браков — по вероятности случайного выбора пары с такой же фамилией (по доле однофамильцев в парах мальчик — девочка в популяции).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты расчета ожидаемой частоты изонимичных браков для отдельных фамилий по местам проживания представлены в таблицах 1–6.

Таблица 1

Ожидаемая частота изонимичных браков (Pr) в детской популяции Ямальского района Ямало-Ненецкого автономного округа

Фамилия	Всего	Девочки	Мальчики	f	m	Pr
Ана	10	5	5	0,011	0,011	0,000121
Вак	2	1	1	0,002	0,002	0,000004
Ван	68	36	32	0,077	0,071	0,005467
Выл	13	7	6	0,015	0,013	0,000195
Вэй	1	1	0	0,002	0	0
Вэн	4	2	2	0,004	0,004	0,000016
Еза	41	16	25	0,034	0,054	0,001836
Лаг	1	0	1	0	0,002	0
Лад	2	1	1	0,002	0,002	0,000004
Лам	5	3	2	0,006	0,004	0,000024
Ладон	16	7	9	0,015	0,020	0,000300
Лап	1	1	0	0,002	0	0
Лат	55	27	28	0,058	0,061	0,003538
Нар	7	3	4	0,006	0,009	0,000054
Нер	3	1	2	0,004	0,004	0,000016
Ног	2	0	2	0	0,004	0
Няг	1	0	1	0	0,002	0
Няд	1	1	0	0,002	0	0
Няр	18	6	12	0,013	0,026	0,000338
Око	87	45	42	0,096	0,092	0,008832
Пан	3	1	2	0,002	0,004	0,000008
Пар	6	2	4	0,004	0,009	0,000036
Пер	2	2	0	0,004	0	0
Пуй	18	8	10	0,017	0,022	0,000374
Пыр	42	27	15	0,057	0,033	0,001881
Сал	53	28	25	0,060	0,054	0,003240
Сус	17	11	6	0,024	0,013	0,000312
Сэр	169	79	90	0,168	0,196	0,032928
Сэп	4	2	2	0,004	0,004	0,000016
Сяд	1	0	1	0	0,002	0
Тад	7	6	1	0,015	0,002	0,000030
Тиб	10	9	1	0,019	0,002	0,000038
Тог	9	6	3	0,015	0,007	0,000105
Тси	2	0	2	0	0,004	0
Тус	14	5	9	0,011	0,020	0,000220
Тыс	1	0	1	0	0,002	0
Тэс	1	1	0	0,002	0	0
Хар	2	1	1	0,002	0,002	0,000004
Хор	48	33	15	0,071	0,033	0,002343

Таблица 1 (Окончание)

Фамилия	Всего	Девочки	Мальчики	f	m	Pr
Хоо	3	2	1	0,004	0,002	0,000008
Худ	122	53	69	0,113	0,150	0,016950
Хун	5	1	4	0,002	0,009	0,000018
Юси	2	0	2	0	0,004	0
Ядн	2	2	0	0,004	0	0
Япт	43	24	19	0,051	0,041	0,002091
Япу	1	1	0	0,002	0	0
Яун	2	1	1	0,002	0,002	0,000004
Всего	927	468	459	1,000	1,000	0,081351

Таблица 2

Ожидаемая частота изонимичных браков (Pr) в детской популяции ярсалинской тундры Ямало-Ненецкого автономного округа

Фамилия	Всего	Девочки	Мальчики	F	m	Pr
Ван	19	11	8	0,094	0,088	0,0083
Выл	7	4	3	0,034	0,033	0,0011
Вэн	1	1	0	0,009	0	0
Ези	6	1	5	0,009	0,055	0,0005
Лаг	1	0	1	0	0,011	0
Лад	2	1	1	0,009	0,011	0,0001
Лам	5	3	2	0,026	0,022	0,0006
Лап	3	2	1	0,017	0,011	0,0002
Ног	1	0	1	0	0,011	0
Око	17	8	9	0,068	0,099	0,0067
Пар	1	0	1	0	0,011	0
Пуй	2	0	2	0	0,022	0
Пыр	1	1	0	0,009	0	0
Сал	14	11	3	0,094	0,033	0,0031
Сус	3	2	1	0,017	0,011	0,0002
Сэр	39	23	16	0,197	0,175	0,0345
Сэп	3	1	2	0,009	0,022	0,0002
Тиб	6	5	1	0,042	0,011	0,0005
Тси	2	0	2	0	0,022	0
Тус	4	2	2	0,017	0,022	0,0004
Хор	3	2	1	0,017	0,011	0,0002
Хоо	3	2	1	0,017	0,011	0,0002
Худ	52	27	25	0,230	0,275	0,0633
Хун	1	0	1	0	0,011	0
Япт	12	10	2	0,085	0,022	0,0019
Всего	208	117	91	1,000	1,000	0,1220

Таблица 3

Ожидаемая частота изонимичных браков (Pr) в детской популяции салемальской тундры Ямало-Ненецкого автономного округа

Фамилия	Всего	Девочки	Мальчики	F	m	Pr
Ана	8	4	4	0,093	0,090	0,0084
Ван	3	2	1	0,047	0,022	0,0010
Выл	2	1	1	0,023	0,022	0,0005
Еза	6	2	4	0,047	0,089	0,0042
Лам	7	6	1	0,139	0,022	0,0031
Лап	11	6	5	0,139	0,111	0,0154
Няр	1	0	1	0	0,022	0
Око	9	5	4	0,116	0,089	0,0103
Пан	1	0	1	0	0,022	0
Пуй	11	5	6	0,116	0,133	0,0154
Пыр	7	4	3	0,093	0,067	0,0062
Сус	4	2	2	0,047	0,044	0,0021
Сэр	5	0	5	0	0,112	0

Таблица 3 (Окончание)

Фамилия	Всего	Девочки	Мальчики	F	m	Pr
Тад	1	0	1	0	0,022	0
Тиб	2	2	0	0,047	0	0
Худ	5	3	2	0,070	0,044	0,0031
Япт	3	0	3	0	0,067	0
Яун	2	1	1	0,023	0,022	0,0005
Всего	88	43	45	1,000	1,000	0,0702

Таблица 4

Ожидаемая частота изонимичных браков (Pr) в детской популяции панаевской тундры Ямало-Ненецкого автономного округа

Фамилия	Всего	Девочки	Мальчики	F	m	Pr
Ана	1	0	1	0	0,005	0
Ван	8	5	3	0,027	0,015	0,00040
Выл	4	2	2	0,011	0,010	0,00011
Вэн	3	1	2	0,005	0,010	0,00005
Еза	21	7	14	0,037	0,072	0,00270
Лап	1	1	0	0,005	0	0
Лат	40	18	22	0,096	0,113	0,01085
Нар	8	4	4	0,021	0,021	0,00044
Нер	4	2	2	0,011	0,010	0,00011
Ног	1	0	1	0	0,005	0
Няг	1	0	1	0	0,005	0
Няд	1	1	0	0,005	0	0
Няр	4	2	2	0,011	0,010	0,00011
Око	22	13	9	0,069	0,046	0,00317
Пан	2	1	1	0,005	0,005	0,00003
Пар	4	2	2	0,011	0,010	0,00011
Пуй	2	1	1	0,005	0,005	0,00003
Пыр	35	21	14	0,112	0,073	0,00118
Сал	16	6	10	0,032	0,052	0,00166
Сус	2	2	0	0,011	0	0
Сэр	112	52	60	0,276	0,310	0,08556
Сяд	1	0	1	0	0,005	0
Тыр	1	1	0	0,005	0	0
Тус	2	2	0	0,011	0	0
Хор	45	31	14	0,165	0,073	0,01205
Худ	35	10	25	0,053	0,130	0,00689
Япт	6	3	3	0,016	0,015	0,00024
Всего	382	188	194	1,000	1,000	0,12569

Таблица 5

Ожидаемая частота изонимичных браков (Pr) в детской популяции новопортовской тундры Ямало-Ненецкого автономного округа

Фамилия	Всего	Девочки	Мальчики	f	m	Pr
Ван	36	16	20	0,151	0,172	0,027
Вэй	1	1	0	0,009	0	0
Еза	9	7	2	0,066	0,017	0,001
Лап	1	1	0	0,009	0	0
Няр	8	2	6	0,019	0,052	0,001
Око	34	19	15	0,179	0,129	0,023
Пер	2	2	0	0,019	0	0
Пуй	3	2	1	0,019	0,009	0,000
Пыр	1	1	0	0,009	0	0
Сал	19	11	8	0,105	0,069	0,007
Сус	8	5	3	0,047	0,026	0,001
Сэр	15	5	10	0,047	0,086	0,004
Тад	6	1	5	0,009	0,043	0,000
Тиб	1	1	0	0,009	0	0

Таблица 5 (Окончание)

Фамилия	Всего	Девочки	Мальчики	f	m	Pr
Тог	9	6	3	0,057	0,026	0,001
Тус	8	1	7	0,009	0,060	0,001
Тыс	1	0	1	0	0,009	0
Тэс	1	1	0	0,009	0	0
Худ	29	13	16	0,124	0,139	0,017
Хун	3	0	3	0	0,026	0
Юси	2	0	2	0	0,017	0
Ядн	2	2	0	0,019	0	0
Яма	3	1	2	0,009	0,017	0,000
Япт	19	7	12	0,067	0,103	0,007
Япу	1	1	0	0,009	0	0
Всего	222	106	116	1,000	1,000	0,090

Таблица 6

Ожидаемая частота изонимичных браков (Pr) в детской популяции гыданской тундры Ямало-Ненецкого автономного округа

Фамилия	Всего	Девочки	Мальчики	F	m	Pr
Ана	4	2	2	0,015	0,024	0,000360
Ван	3	3	0	0,023	0	0
Выл	5	3	2	0,023	0,024	0,000552
Лап	94	57	37	0,434	0,435	0,188790
Нер	11	4	7	0,031	0,082	0,002542
Ног	4	3	1	0,023	0,012	0,000276
Око	22	14	8	0,107	0,093	0,009951
Пыр	6	6	0	0,046	0	0
Сал	7	5	2	0,038	0,024	0,000912
Сэр	5	4	1	0,031	0,012	0,000372
Сяд	9	5	4	0,038	0,047	0,001786
Тай	23	13	10	0,099	0,117	0,011583
Тиб	1	0	1	0	0,012	0
Худ	21	12	9	0,092	0,106	0,009752
Ядн	1	0	1	0	0,012	0
Всего	216	131	85	1,000	1,000	0,226876

Фамилии редуцированы до трех букв, шрифтом выделены фамилии с наибольшей вероятностью изонимичных браков.

Коэффициенты инбридинга для популяций исследованных регионов, а также, для сравнения, для популяции якутов, проживающих в Усть-Алданском улусе [8, 9] и жителей сельских регионов Кировской области [5] — представлены на рисунке 3.

Анализ данных, представленных в таблицах 1–6, свидетельствует о том, что в целом наиболее распространенными фамилиями в Ямальском районе являются Сэр и Худ. В ярсалинской тундре — Худ, в салемальской тундре — Лап, Око и Пуй, в панаевской — Лат, в новопортовской — Око и Худ, в гыданской — Лап, Тай, Худ. В гыданской тундре для фамилии Лап, не входящей в список наиболее распространенных ни в одном из обследованных поселков, зафиксирована рекордная ожидаемая частота изонимичных браков — 0,189.

Коэффициенты инбридинга (рис. 3) для поселков Ямальского района и поселка Гыда существенно

выше, чем в Усть-Алданском улусе Якутии и в Кировской области.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эволюции человека приводит к выводу о том, что в развитых странах популяции структурируются социально и географически в течение многих тысяч лет. С одной стороны, теоретические выкладки [1] свидетельствуют о том, что в иерархически структурированной популяции естественный отбор более эффективен, а скорость эволюционного процесса больше, чем в неструктурированной. С другой стороны, структурирование популяций приводит к тому, что в некоторых субпопуляциях инбридинг получает широкое распространение.

Метод оценки уровня близкородственных браков по изонимии в популяции несовершенен. Для некоторых популяций коэффициент инбридинга и изонимии не равен 4 [23, 24].

Использование в расчетах частоты изонимичных браков может занижать уровень инбридинга (напри-

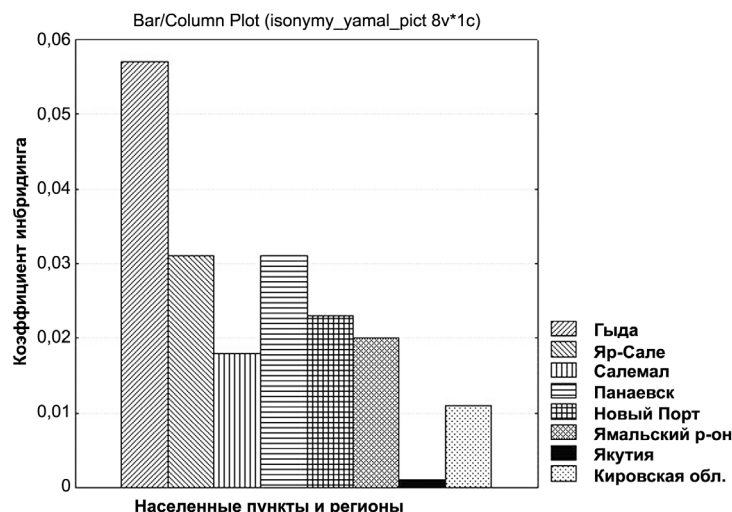


Рис. 3. Коэффициенты инбридинга, рассчитанные для детской популяции Ямальского района и гыданской тундры, а также для популяции якутов [8, 9] и жителей Кировской области (максимальное значение для сельских жителей) [5]

мер, в случае широкого распространения близкородственных браков у предков), или завышать его (например, в случае появления тех же фамилий извне).

Еще одной проблемой является учет глубины родства. В случае построения генеалогических деревьев референтным поколением является поколение, данные которого мы можем зарегистрировать. В случае исследований, основанных на статистике изонимичных браков, референтным является гипотетическая группа людей, у которых каждый мужчина обладал уникальной фамилией [13, 28, 41].

На практике это приводит к тому, что коэффициенты, получаемые при использовании статистики изонимичных браков всегда больше, чем полу-

чаемые при построении генеалогических деревьев. Необходимо помнить, что усыновление, удочерение и незарегистрированные браки также являются источниками ошибок при использовании оценки уровня инбридинга по частоте изонимии.

Однако очевидным следует считать и высокий уровень соответствия коэффициентов инбридинга, рассчитываемых по частоте изонимии и по результатам анализа генеалогических деревьев [22, 32, 39, 41, 46].

Особый интерес представляет сопоставление полученных нами коэффициентов инбридинга с рассчитанными ранее в ходе исследования популяций других регионов России и мира (табл. 7).

Таблица 7

Коэффициенты инбридинга, рассчитанные для популяций регионов России и мира

Этническая группа/регион	Год исследования	F _g	Метод	Авторы
Нганасаны	1976–78	0,0307	изонимия	[2, 3]
Авамские нганасаны	1991	0,0230	изонимия	[3, 4]
Ханты (ЯНАО)	1982–83	0,0138	изонимия	[14, 15, 16]
Алтайцы (с. Кулада)	1981–1998	0,1000	изонимия	[10, 11]
Алтайцы (с. Бешпельтир)	1981–1998	0,1090	изонимия	[10, 11]
Алтайцы (с. Курмач-Байгол)	1981–1998	0,1090	изонимия	[10, 11]
Тувинцы (шинаанцы)	1993–1997	0,0023	изонимия	[18]
Тувинцы (бай-тангинцы)	1993–1997	0,0094	изонимия	[18]
Тувинцы (тоджинцы)	1993–1997	0,0041	изонимия	[18]
Хакасы (кызыльцы)	до 1982*	0,0260	изонимия	[6]
Хакасы (сагайцы)	до 1986*	0,0420	изонимия	[6]
Саха (якуты)	до 2004*	0,0007	изонимия, повторы пар	[8, 9, 12]
Ростовская область	2006*	0,000064–0,000186	изонимия	[7]
Кировская область (13 районов): городская популяция сельская популяция	2011*	0,00056–0,00142 0,00321–0,01063	изонимия	[5]

Таблица 7 (Продолжение)

Этническая группа/регион	Год исследования	Fr	Метод	Авторы
племя Adi Panggi (Прадеш, Индия), в целом — в том числе, по населенным пунктам: Geku Town Peram Ramku Kumku Sumsing Sibum	до 2007*	0,0376 0,0316 0,0326 0,0417 0,0137 0,0415 0,0139	изонимия	[36]
Италия, западные Альпы по населенным пунктам: Gressoney-Saint-Jean Gressoney – La-Trinite Issime Gabi	1828–1863 1864–1888 1889–1913 1914–1938 в целом 1828–1863 1864–1888 1889–1913 1914–1938 в целом 1828–1863 1864–1888 1889–1913 1914–1938 в целом 1828–1863 1864–1888 1889–1913 1914–1938 в целом	0,0128 0,0076 0,0046 0,0054 0,0076 0,0150 0,0181 0,0141 0,0041 0,0128 0,0158 0,0151 0,0119 0,0115 0,0136 0,0168 0,0219 0,0182 0,0161 0,0182	повторы пар	[19]
Азорские острова, в целом — в том числе по островам: Corvo Flores Graciosa Santa Maria Sao Jeorge Faial Pico Terceira Sao Miguel — в том числе, по населенным пунктам: Salga Sete Cidades Achada Nordeste Ginetes Maia Furnas Bretanha Povocao Rabo-de-Peixe Ponta Delgada	2001	0,0039 0,0062 0,0038 0,0158 0,0064 0,0056 0,0056 0,0048 0,0027 0,0033 0,0144 0,0112 0,0114 0,0073 0,0069 0,0062 0,0044 0,0058 0,0060 0,0046 0,0032	изонимия	[20] [38]
Коста-Рика, 37 провинций	1990	0,0015–0,0061	изонимия	[43]
Deerfield, США	1790–1809 1820–1839	0,0005 0,0006	изонимия	[45]
Этническая группа Ком, Индия	2011*	0,0626	изонимия	[33]

Таблица 7 (Окончание)

Этническая группа/регион	Год исследования	Fr	Метод	Авторы
Этническая группа Meitei, Индия	2011*	0	изонимия	[33]
Андорра	2002*	0,0031	изонимия	[29]
Испания, регионы:				
Tormes	1875–1894 1895–1914 1915–1934 1935–1954 1955–1975	0,00475 0,00563 0,00584 0,00624 0,00590		
Alberche	1875–1894 1895–1914 1915–1934 1935–1954 1955–1975	0,01060 0,00820 0,00900 0,00895 0,00830	изонимия	[28]
Tietar	1875–1894 1895–1914 1915–1934 1935–1954 1955–1975	0,00483 0,00536 0,00535 0,00544 0,00526		
Torbel, Швейцария	1975*	0,03130	изонимия	[26]

* — дата публикации

Общепринятых допустимых границ коэффициента инбридинга для оценки частоты эндогамных браков в популяции нет.

Некоторые исследователи считают, что высокой частоте эндогамных браков соответствует значение коэффициента инбридинга 0,00273 [45]. Saenz A. E., Barrantes R. [43] при классификации провинций по уровню инбридинга использовали следующие граничные значения:

- $0,0015 < Fr < 0,0025$ — для низкого уровня инбридинга,
- $0,0025 < Fr < 0,0040$ — для среднего уровня инбридинга,
- $0,0040 < Fr < 0,0061$ — для высокого уровня инбридинга.

Вместе с тем, известно, что в некоторых случаях коэффициент инбридинга в изолированных популяциях бывает невысоким. Например, Gonzalez-Martin A., Toja D.I. в 2002 году [29] зарегистрировали коэффициент инбридинга 0,0031 — средний по сравнению с соседними районами — в горной местности Андорры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассчитанные нами коэффициенты инбридинга в детских популяциях ямальской и гыданской тундры очень велики. Сравнительный анализ зарегистрированных нами и представленных для сравнения в таблице 7 значений коэффициентов инбридинга приводит к выводу о том, что уровень близкородственных браков в ямальской тундре (уровень $Fr = 0,018–0,031$) высок. Он выше,

чем у живущих южнее хантов [14] и соответствует уровню близкородственных браков у нганасан [3]. Очень большое значение коэффициента случайного инбридинга, зарегистрированное нами в гыданской тундре ($Fr = 0,058$), в настоящее время является третьим в мире по величине коэффициентом инбридинга после зарегистрированных у жителей алтайских сел Кулада, Бешпельгир, Курмач-Байгол [10, 11] и у этнической группы Ком в Индии [33].

Исследование проведено при поддержке гранта Rock Foundation, New York, USA

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунимович Л.А. Об одной характерной модели иерархической структуры популяции человека. Генетика. 1975; 11 (10): 134–43.
2. Гольцова Т.В. Родственные браки, инбридинг и его эффекты у нганасан Таймыра. Генетика. 1981; 17 (5): 896–905.
3. Гольцова Т.В., Абанина Т.В. Динамика популяционной структуры коренных жителей Таймыра — нганасан: брачная миграция, инбридинг. Генетика и патология человека. Ред. В.П. Пузырев. Томск. 2000; 31–38.
4. Гольцова Т.В., Осипова Л.П. Генетико-демографическая структура популяций коренных народов Сибири в связи с проблемами микроэволюции. Вестник ВОГиС. 2006; 10 (1): 126–54.
5. Кадышев В.В. Эпидемиология и клинико-генетические особенности изолированной наследственной офтальмопатологии в Кировской области. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Москва; 2011.

6. Казаченко Б.Н. Генетико-демографический подход в антропологических исследованиях. III. Использование фамилий для изучения структуры хакасских популяций. Науч. докл. высшей школы. Биологические науки. 1987; 7: 78–83.
7. Кривенцова Н.В. Популяционно-генетическая характеристика населения региона с высоким уровнем иммиграции: на примере Ростовской области. Автореферат дис... канд. биол. наук. Москва. 2006.
8. Кучер А.Н., Максимова Н.Р., Ноговицина А.Н., Сухомясова А.Л. Генетико-демографическое описание сельского населения Усть-Алданского улуса Республики Саха (Якутия): миграция и структура браков. Генетика. 2004; 40 (5): 685–90.
9. Кучер А.Н., Максимова Н.Р., Ноговицина А.Н., Сухомясова А.Л. Генетико-демографическое описание сельского населения Усть-Алданского улуса Республики Саха (Якутия): национальный и половозрастной состав, витальные статистики, семейная структура. Генетика. 2004; 40 (5): 677–84.
10. Кучер А.Н., Тадинова В.Н., Пузырев В.П. Генетико-демографическая характеристика сельских популяций Республики Алтай: динамика брачной структуры. Генетика. 2005; 41 (2): 261–68.
11. Кучер А.Н., Тадинова В.Н., Пузырев В.П. Генетико-демографическая характеристика сельских популяций Республики Алтай: половозрастной состав, семейная и родовая структура. Генетика. 2005; 41(2): 254–60.
12. Кучер А.Н., Данилова А.Л., Конева Л.А., Ноговицина А.Н. Структура браков якутских популяций: этнический состав и изонимический инбридинг. Генетика. 2010; 46 (3): 408–16.
13. Лавряшина М.Б. Комплексное исследование динамики демографических процессов и структуры генофонда коренных народов Южной Сибири. Автореферат дис... д-ра биол. наук. Москва. 2012.
14. Пузырев В.П., Абанина Т.А., Назаренко Л.П. и соавт. Медико-генетическое исследование хантыйского населения сельского Совета Овгорт Ямало-Ненецкого автономного округа. Генетика. 1985; 21(2): 332–37.
15. Пузырев В.П., Абанина Т.А., Назаренко Л.П. Цели и задачи исследования. Популяционно-генетическая характеристика северных хантов. Генетика. 1987; 23 (2): 355–63.
16. Пузырев В.П., Абанина Т.А., Назаренко Л.П. и др. Комплексное медико-генетическое изучение населения Западной Сибири I. Постановка проблемы. Цели и задачи исследования. Популяционно-генетическая характеристика северных хантов. Генетика. 1987; 23 (2): 355–63.
17. Пузырёв В.П., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. Томск: STT; 2000.
18. Санчат Н.О. Популяционно-генетическое изучение народонаселения Республики Тува. Автореферат дис... канд. биол. наук. Томск: ТНЦ СО РАМН. 1998.
19. Boattini A., Griso C., Pettener D. Are ethnic minorities synonymous for genetic isolates? Comparing Walser and Romance populations in the Upper Lys Valley (Western Alps). Journal of Anthropological Sciences. 2011; 89: 161–73.
20. Branco C.C., Mota-Vieira L. Surnames in the Azores: Analysis of the Isonymy Structure. Hum Biol. 2005; 77 (1): 37–44.
21. Chen X. Comparison of inbreeding and outbreeding in hermaphroditic *Arianta arbustorum* (L.). Heredity. 1993; 71: 456–61.
22. Choi B.C.K. et al. Use of surnames to identify individuals of Chinese ancestry. Am.J. Epidemiol. 1993; 138: 723–34.
23. Crow J.F., Mange A.P. Measurement of inbreeding from the frequency of marriages between persons of the same surname. Eugenics Quarterly. 1965; 12: 199–203.
24. Crow J.F. Surnames as biological markers – discussion. Hum. Biol. 1983; 55: 383–97.
25. Darwin G.H. Marriages between first cousins in England and their effects. J. Statist. Soc. 1875; 38: 153–84.
26. Ellis W.S., Starmer W.T. Inbreeding as Measured by Isonymy, Pedigrees, and Population Size in Torbel, Switzerland. Am J Hum Genet. 1978; 30: 366–76.
27. American Psychological Association (APA): inbreeding (n.d.). The American Heritage. Stedman's Medical Dictionary. Available from: <http://dictionary.reference.com/browse/inbreeding> (Accessed 11/10/2014).
28. Fuster V., Colantonio S. Isonymic Analysis of Population Structure in Gredos, Spain. Coll. Antropol. 2006; 30 (1): 199–203.
29. Gonzalez-Martin A., Toja D.I. Inbreeding, Isonymy, and Kin-Structured Migration in the Principality of Andorra. Human Biology. 2002; 74 (4): 587–600.
30. James R Hardiman. Inbreeding. Available from: <http://www.highflyer.supanet.com/inbreeding.htm> (Accessed 11/10/2014).
31. Jiménez J.A., Hughes K.A., Alaks G., Graham L., Lacy R.C. An experimental study of inbreeding depression in a natural habitat. Science. 1994; 266 (5183): 271–73.
32. Jobling M.A. In the name of the father: surnames and genetics. Trends in Genetics. 2001; 17 (6): 353–57.
33. Kiranmala N., Asghar M., Saraswathy K.N. A Study of Isonymy and some socio-demographic variables among Koms and Meiteis of Manipur, India. International Journal of Human Sciences. 2011; 8 (2): 334–342.
34. Kirkpatrick M., Jarne P. The Effects of a Bottleneck on Inbreeding Depression and the Genetic Load. Am Nat. 2000; 155 (2): 154–67.
35. Lasker G.W. Surnames and Genetic Structure. Cambridge University Press; 1985.

36. Maji S., Krithika S., Vasulu T.S. Genetic Kinship Among an Isolated Adi Tribe of Arunachal Pradesh: Isonymy in the Adi Panggi. *Human Biology*. 2007; 9 (3): 321–37.
37. Manni F., Toupance B., Sabbagh A. Heyer E. New method for surname studies of ancient patrilineal population structures, and possible application to improvement of Y-chromosome sampling. *American Journal of Physical Anthropology*. 2005; 126: 214–28.
38. Margarida C., Branco A.C. Characterization of the genetic structure of the Azorean population. *Doutoramento em Genética Molecular. Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências. Departamento de Química e Bioquímica*; 2007.
39. Relethford J.H. Estimation of kinship and genetic distance from surnames. *Human Biology*. 1988; 60: 475–492.
40. Relethford J.H. *Human Population Genetics*. Wiley Blackwell. 2012.
41. Rogers A.R. Doubts about isonymy. *Hum.Biol.* 1991; 63: 663–68.
42. Rojas-Alvarado M.A., Garza-Chapa R. Relationships by isonymy between persons with monophyletic and polyphyletic surnames from the Monterrey metropolitan area, Mexico. *Human Biology*. 1994; 66: 1021–36.
43. Saenz A.E., Barrantes R. Human population structure of the Costa Rican Central Provinces An evaluation through isonymic methods. *Rev. Biol. Trop. Int.J. Trop. Biol.* 2009;57 (Suppl. 1): 371–79.
44. Scapoli C., Mamolini M., Carrieri A., Rodriguez-Larralbe A., Barra I. Surnames in Western Europe: a comparison of the subcontinental populations through isonymy. *Theoretical Population Biology*. 2007; 71: 37–48.
45. Swedlund A.C. «Chapter 2, Population Numbers» Research Report 07: The Genetic Structure of a Historical Population: a Study of Marriage and Fertility in Old Deerfield, Massachusetts. 2008; Paper 4, 28pp Available from: http://scholarworks.umass.edu/anthro_res_rpt7/4 (Accessed 11/10/2014).
46. Sykes B. Irvén C. Surnames and the Y chromosome. *Am.J. Hum. Genet.* 2000; 66: 1417–419.
47. Weiss V. Eine neue Methode zur Schätzung des Inzuchtkoeffizienten aus den Familiennamenshäufigkeiten der Vorfahren. *Biologische Rundschau*. 1973; 11: 314–15. Available from: <http://www.v-weiss.de/publ4-inzucht.html> (Accessed 11/10/2014).
48. Weiss V. Die Verwendung von Familiennamenshäufigkeiten zur Schätzung der genetischen Verwandtschaft. Ein Beitrag zur Populationsgenetik des Vogtlandes. *Ethnographisch-Archaeologische Zeitsch.* 1974; 15: 433–51.
49. Weiss V. Geographische Distanz und genetische Identität von Personen, geschätzt mittels Familiennamenshäufigkeiten der Vorfahren (Erzgebirge, Vogtland 16.-19. Jahrhundert). *Mitteilungen der Sektion Anthropologie der DDR*. 1976; 32/33: 107–15.
50. Weiss V. Familiennamenshäufigkeiten in Vergangenheit und Gegenwart als Ausgangspunkt fuer interdisziplinäre Forschungen von Linguisten, Historikern, Soziologen, Geographen und Humangenetikern. *Namenskundliche Informationen*. 1977; 31: 27–32. Available from: <http://www.v-weiss.de/familiennamen.html> (Accessed 11.10.2014).
51. Weiss V. Inbreeding and genetic distance between hierarchically structured populations measured by surname frequencies. *Mankind Quarterly*. 1980; 21: 135–49.
52. Weiss V. Zur Bevölkerungsgeschichte des Erzgebirges unter fruehkapitalistischen Bedingungen vom 16. bis 18. Jahrhundert. (Mittweida, Markersbach, Unterscheibe und Schwarzbach). *Sachsische Heimatbl.* 1981; 27: 28–30.
53. Wright S. The effects of inbreeding and crossbreeding on guinea pigs. I. Decline in vigor. *U.S. Dept. Agric. Bull.* 1922; 1090: 1–36.
54. Wright S. The effects of inbreeding and crossbreeding on guinea pigs. II. Differentiation among inbred families. *U.S. Dept. Agric. Bull.* 1922; 1090: 37–63.
55. Wright S. The effects of inbreeding and crossbreeding on guinea pigs. III. Crosses between highly inbred families. *U.S. Dept. Agric. Bull.* 1922; 1121: 1–59.
56. Yasuda N., Cavalli-Sforza L.L., Skolnick M., Moroni A. The evolution of surnames: an analysis of their distribution and extinction. *Theoretical Population Biology*. 1974; 5: 123–42.

ISONYMY AS AN INDICATOR OF INBREEDING IN CHILD POPULATIONS OF YAMAL AND GYDA TUNDRA

Avrusin S.L., Chasnyk V.G., Solodkova I.V., Sinelnikova E.V., Bobko Ya., N., Burtseva T. E.

◆ **Resume.** It is known that the term «inbreeding» refers to a descendant of close relatives. As a result of inbreeding in the population the number of homozygotes increases and thus the number of heterozygotes reduces, which degrades the quality of the population (inbreeding-depression), since it increases the frequency of diseases associated with recessive genes in such children. In isolated populations individuals with adverse signs as a result of inbreeding eventually get culled of (Kirkpatrick et al., 2000). Decrease in genetic diversity as a result of inbreeding, usually leads to that the individual and the population lose their ability to adapt to changing environmental conditions, as many body functions are genetically determined. Simple statistical calculations indicate that all human beings are relatives to some extent. The inbreeding coefficient can be determined by analyzing the family tree based on the number of ancestors to the shared ancestor for both parents. The purpose of this study was to determine the inbreeding coefficient by means of isonymic analysis of the population of 2043 Nenets and Khanty children living in the villages of the Yamal region as well as in tundra assigned to boarding schools located in villages Salemal, Panaevsk, Yar-Sale, Novy Port and Gyda

of the Yamal-Nenets autonomous district. Inbreeding coefficient was calculated using marital isonymy to estimate the frequency of consanguineous marriages as a measure of inbreeding (Crow and Mange, 1965). We calculated the frequency of prospective isonymic marriages for individual Nenets and Khanty surnames for inhabitants of Yar-Sale, Salemal, Panaevsk, Novy Port and Gyda tundra. In Gyda tundra for one of the not very common in the region surnames the highest frequency of prospective consanguineous marriages was revealed (0.189). Values of the coefficient of random inbreeding for inhabitants of Yamal and Gyda tundra vary from 0.02 to 0.058 which is much higher than for example in the population of one of the Yakutia regions (0.0007) (Kucher et al., 2010) or in the population of Kirovsk region (0.00321–0.01063) (Kadyshev, 2011). In the population of Gyda tundra we revealed the highest coefficient of random inbreeding (0.058), which is the third world's largest value published to date.

◆ **Key words:** isonymy analysis; children; inbreeding coefficient; indigenous people of Russian North; Yamal-Nenets autonomous district.

REFERENCES

1. Bunimovich L.A. Ob odnoy kharakternoy modeli ierarkhicheskoy struktury populyatsii cheloveka [About one characteristic model of the hierarchical structure of the human population]. *Genetica*. 1975; 11 (10): 134–43.
2. Gol'tsova T.V. Rodstvennye braki, inbriding i ego efekty u nganasan Taymyra [Related marriages, inbreeding and its effects in Nganasan Taimyr]. *Genetica*. 1981; 17(5): 896–905.
3. Gol'tsova T.V., Abanina T.V. Dinamika populyatsionnoy struktury korennykh zhitel'ey Taymyra – nganasan: brachnaya migratsiya, inbriding. *Genetika i patologiya cheloveka* [The dynamics of the population structure of the native peoples of Taimyr - Nganasan: marriage migration, inbreeding. *Genetics and human pathology*]. Red. V.P. Puzyrev. Tomsk. 2000; 31–38.
4. Gol'tsova T.V., Osipova L.P. Genetiko-demograficheskaya struktura populyatsiy korennykh narodov Sibiri v svyazi s problemami mikroevolyutsii [Genetic and demographic structure of populations of indigenous peoples of Siberia in connection with the problems of microevolution]. *Vestnik VOGiS*. 2006; 10 (1): 126–54.
5. Kadyshev V.V. Epidemiologiya i kliniko-geneticheskie osobennosti izolirovannoy nasledstvennoy oftal'mopatologii v Kirovskoy oblasti [Epidemiology and clinical and genetic features of isolated hereditary eyes diseases in the Kirov region]. *Avtoreferat diss... kand. med. nauk. Moskva*; 2011.
6. Kazachenko B.N. Genetiko-demograficheskiy podkhod v antropologicheskikh issledovaniyakh. III. Ispol'zovanie familiy dlya izucheniya struktury khakasskikh populyatsiy [Genetic-demographic approach in anthropological research. III. The use of surnames to study the structure of Khakass populations]. *Nauch. dokl. vysshey shkoly. Biologicheskie nauki*. 1987; 7: 78–83.
7. Kriventsova N.V. Populyatsionno-geneticheskaya kharakteristika naseleniya regiona s vysokim urovnem immigratsii: na primere Rostovskoy oblasti [Population genetic characteristics of the population of the region with high levels of immigration: the case of the Rostov region]. *Avtoreferat dis... kand. biol. nauk. Moskva*. 2006.
8. Kucher A.N., Maksimova N.R., Nogovitsina A.N., Sukhomyasova A.L. Genetiko-demograficheskoe opisanie sel'skogo naseleniya Ust'-Aldanskogo ulusa Respubliki Sakha (Yakutiya): migratsiya i struktura brakov [Genetic-demographic description of the rural population of Ust-Aldan ulus of the Sakha Republic (Yakutia): migration and the structure of marriage]. *Genetica*. 2004; 0 (5): 685–90.
9. Kucher A.N., Maksimova N.R., Nogovitsina A.N., Sukhomyasova A.L. Genetiko-demograficheskoe opisanie sel'skogo naseleniya Ust'-Aldanskogo ulusa Respubliki Sakha (Yakutiya): natsional'nyy i polovozrastnoy sostav, vital'nye statistiki, famil'naya struktura [Genetic-demographic description of the rural population of Ust-Aldan ulus of the Sakha Republic (Yakutia): the national and the sex and age composition, vital statistics, family structure]. *Genetica*. 2004; 40(5): 677–84.
10. Kucher A.N., Tadinova V.N., Puzyrev V.P. Genetiko-demograficheskaya kharakteristika sel'skikh populyatsiy Respubliki Altay: dinamika brachnoy struktury [Genetic-demographic characteristics of the rural populations of the Altai Republic: dynamics of marriage patterns]. *Genetica*. 2005; 41 (2): 261–68.
11. Kucher A.N., Tadinova V.N., Puzyrev V.P. Genetiko-demograficheskaya kharakteristika sel'skikh populyatsiy Respubliki Altay: polovozrastnoy sostav, famil'naya i rodovaya struktura [Genetic-demographic characteristics of rural Altai Republic population: sex and age composition, family and tribal structure.]. *Genetica*. 2005; 41 (2): 254–60.
12. Kucher A.N., Danilova A.L., Koneva L.A., Nogovitsina A.N. Struktura brakov yakutskikh populyatsiy: etnicheskay sostav i izonimicheskiy inbriding [The structure of the marriages of the Yakut population: ethnic composition and ishemicheskiy inbreeding]. *Генетика*. 2010; 46 (3): 408–16.
13. Lavryashina M.B. Kompleksnoe issledovanie dinamiki demograficheskikh protsessov i struktury genofonda korennykh narodov Yuzhnoy Sibiri [A comprehensive study of the dynamics of demographic processes and patterns of gene pool of the indigenous peoples of southern Siberia]. *Avtoreferat dis... d-ra biol. nauk. Moskva*. 2012.
14. Puzyrev V.P., Abanina T.A., Nazarenko L.P. et al. Mediko-geneticheskoe issledovanie khantyyskogo naseleniya

- sel'skogo Soveta Ovgort Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga [Genetic research Khanty population of the village Council Augart Yamalo-Nenets Autonomous Okrug]. *Genetica*. 1985; 21 (2): 332–37.
15. Puzyrev V.P., Abanina T.A., Nazarenko L.P. Tseli i zadachi issledovaniya. Populyatsionno-geneticheskaya kharakteristika severnykh khantov [Goals and objectives of the study. Population genetic characteristics of the Northern Khants]. *Genetica*. 1987; 23 (2): 355–63.
 16. Puzyrev V.P., Abanina T.A., Nazarenko L.P. et al. Kompleksnoe mediko-geneticheskoe izuchenie naseleniya Zapadnoy Sibiri I. Postanovka problemy. Tseli i zadachi issledovaniya. Populyatsionno-geneticheskaya kharakteristika severnykh khantov [Comprehensive genetic study of the population of Western Siberia I. statement of the problem. Goals and objectives of the study. Population genetic characteristics of the Northern Khants]. *Genetica*. 1987; 23 (2): 355–63.
 17. Puzyrev V.P., Nazarenko L.P. Genetiko-epidemiologicheskoe issledovanie nasledstvennoy patologii v Zapadnoy Sibiri [Genetic-epidemiological study of hereditary pathology in Western Siberia]. Tomsk: STT; 2000.
 18. Sanchat N.O. Populyatsionno-geneticheskoe izuchenie narodonaseleniya Respubliki Tuva [Population genetic study of the population of the Republic of Tuva]. Avtoreferat dis... kand. biol. nauk. Tomsk: TNTs SO RAMN. 1998.
 19. Boattini A., Griso C., Pettener D. Are ethnic minorities synonymous for genetic isolates? Comparing Walser and Romance populations in the Upper Lys Valley (Western Alps). *Journal of Anthropological Sciences*. 2011; 89: 161–73.
 20. Branco C.C., Mota-Vieira L. Surnames in the Azores: Analysis of the Isonymy Structure. *Hum Biol*. 2005; 77 (1): 37–44.
 21. Chen X. Comparison of inbreeding and outbreeding in hermaphroditic *Arianta arbustorum* (L.). *Heredity*. 1993; 71: 456–61.
 22. Choi B.C.K. et al. Use of surnames to identify individuals of Chinese ancestry. *Am.J. Epidem.* 1993; 138: 723–34.
 23. Crow J.F., Mange A.P. Measurement of inbreeding from the frequency of marriages between persons of the same surname. *Eugenics Quarterly*. 1965; 12: 199–203.
 24. Crow J.F. Surnames as biological markers – discussion. *Hum. Biol.* 1983; 55: 383–97.
 25. Darwin G.H. Marriages between first cousins in England and their effects. *J. Statist. Soc.* 1875; 38: 153–84.
 26. Ellis W.S., Starmer W.T. Inbreeding as Measured by Isonymy, Pedigrees, and Population Size in Torbel, Switzerland. *Am J Hum Genet.* 1978; 30: 366–76.
 27. American Psychological Association (APA): inbreeding (n.d.). The American Heritage. Stedman's Medical Dictionary. Available from: <http://dictionary.reference.com/browse/inbreeding> (Accessed 11/10/2014).
 28. Fuster V., Colantonio S. Isonymic Analysis of Population Structure in Gredos, Spain. *Coll. Antropol.* 2006; 30 (1): 199–203.
 29. Gonzalez-Martin A., Toja D.I. Inbreeding, Isonymy, and Kin-Structured Migration in the Principality of Andorra. *Human Biology*. 2002; 74 (4): 587–600.
 30. James R Hardiman. Inbreeding. Available from: <http://www.highflyer.supanet.com/inbreeding.htm> (Accessed 11/10/2014).
 31. Jiménez J.A., Hughes K.A., Alaks G., Graham L., Lacy R.C. An experimental study of inbreeding depression in a natural habitat. *Science*. 1994; 266 (5183): 271–73.
 32. Jobling M.A. In the name of the father: surnames and genetics. *Trends in Genetics*. 2001; 17 (6): 353–57.
 33. Kiranmala N., Asghar M., Saraswathy K.N. A Study of Isonymy and some socio-demographic variables among Koms and Meiteis of Manipur, India. *International Journal of Human Sciences*. 2011; 8 (2): 334–342.
 34. Kirkpatrick M., Jarne P. The Effects of a Bottleneck on Inbreeding Depression and the Genetic Load. *Am Nat*. 2000; 155 (2): 154–67.
 35. Lasker G.W. Surnames and Genetic Structure. Cambridge University Press; 1985.
 36. Maji S., Krithika S., Vasulu T.S. Genetic Kinship Among an Isolated Adi Tribe of Arunachal Pradesh: Isonymy in the Adi Panggi. *Human Biology*. 2007; 9 (3): 321–37.
 37. Manni F., Toupance B., Sabbagh A. Heyer E. New method for surname studies of ancient patrilineal population structures, and possible application to improvement of Y-chromosome sampling. *American Journal of Physical Anthropology*. 2005; 126: 214–28.
 38. Margarida C., Branco A.C. Characterization of the genetic structure of the Azorean population. *Doutoramento em Genética Molecular. Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências. Departamento de Química e Bioquímica*; 2007.
 39. Relethford J.H. Estimation of kinship and genetic distance from surnames. *Human Biology*. 1988; 60: 475–92.
 40. Relethford J.H. *Human Population Genetics*. Wiley Blackwell. 2012.
 41. Rogers A.R. Doubts about isonymy. *Hum. Biol.* 1991; 63: 663–68.
 42. Rojas-Alvarado M.A., Garza-Chapa R. Relationships by isonymy between persons with monophyletic and polyphyletic surnames from the Monterrey metropolitan area, Mexico. *Human Biology*. 1994; 66: 1021–36.
 43. Saenz A.E., Barrantes R. Human population structure of the Costa Rican Central Provinces An evaluation through isonymic methods. *Rev. Biol. Trop. Int.J. Trop. Biol.* 2009; 57 (Suppl. 1): 371–79.
 44. Scapoli C., Mamolini M., Carrieri A., Rodriguez-Larralde A., Barrai I. Surnames in Western Europe: a comparison of the subcontinental populations through isonymy. *Theoretical Population Biol.* 2007; 71: 37–48.

45. Swedlund A.C. «Chapter 2, Population Numbers» Research Report 07: The Genetic Structure of a Historical Population: a Study of Marriage and Fertility in Old Deerfield, Massachusetts. 2008; Paper 4, 28pp Available from: http://scholarworks.umass.edu/anthro_res_rpt7/4 (Accessed 11/10/2014).
46. Sykes B. Irvén C. Surnames and the Y chromosome. *Am.J. Hum. Genet.* 2000; 66: 1417–419.
47. Weiss V. Eine neue Methode zur Schätzung des Inzuchtcoeffizienten aus den Familiennamenshäufigkeiten der Vorfahren. *Biologische Rundschau.* 1973; 11: 314–15. Available from: <http://www.v-weiss.de/publ4-inzucht.html> (Accessed 11/10/2014).
48. Weiss V. Die Verwendung von Familiennamenshäufigkeiten zur Schätzung der genetischen Verwandtschaft. Ein Beitrag zur Populationsgenetik des Vogtlandes. *Ethnographisch-Archaeologische Zeitsch.* 1974; 15: 433–51.
49. Weiss V. Geographische Distanz und genetische Identität von Personen, geschätzt mittels Familiennamenshäufigkeiten der Vorfahren (Erzgebirge, Vogtland 16.-19. Jahrhundert). *Mitteilungen der Sektion Anthropologie der DDR.* 1976; 32/33: 107–15.
50. Weiss V. Familiennamenshäufigkeiten in Vergangenheit und Gegenwart als Ausgangspunkt fuer interdisziplinäre Forschungen von Linguisten, Historikern, Soziologen, Geographen und Humangenetikern. *Namenkundliche Informationen.* 1977; 31: 27–32. Available from: <http://www.v-weiss.de/familiennamen.html> (Accessed 11.10.2014).
51. Weiss V. Inbreeding and genetic distance between hierarchically structured populations measured by surname frequencies. *Mankind Quarterly.* 1980; 21: 135–49.
52. Weiss V. Zur Bevölkerungsgeschichte des Erzgebirges unter fruehkapitalistischen Bedingungen vom 16. bis 18. Jahrhundert (Mittweida, Markersbach, Unterscheibe und Schwarzbach). *Sachsische Heimatblätter.* 1981; 27: 28–30.
53. Wright S. The effects of inbreeding and crossbreeding on guinea pigs. I. Decline in vigor. *U.S. Dept. Agric. Bull.* 1922; 1090: 1–36.
54. Wright S. The effects of inbreeding and crossbreeding on guinea pigs. II. Differentiation among inbred families. *U.S. Dept. Agric. Bull.* 1922; 1090: 37–63.
55. Wright S. The effects of inbreeding and crossbreeding on guinea pigs. III. Crosses between highly inbred families. *U.S. Dept. Agric. Bull.* 1922; 1121: 1–59.
56. Yasuda N., Cavalli-Sforza L.L., Skolnick M., Moroni A. The evolution of surnames: an analysis of their distribution and extinction. *Theoretical Population Biology.* 1974; 5: 123–42.

◆ Информация об авторах

Аврусин Сергей Львович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Часнык Вячеслав Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Солодкова Ирина Владимировна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: isolodkova@mail.ru.

Синельникова Елена Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Бобко Ярослав Николаевич — д-р мед. наук, профессор кафедры реабилитологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@list.ru.

Бурцева Татьяна Егоровна — д-р. мед. наук, заместитель директора по научной работе. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеевское шоссе, д. 4. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

Avrusin Sergey Lvovich — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Chasnyk Vyacheslav Grigoryevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Solodkova Irina Vladimirovna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: isolodkova@mail.ru.

Sinelnikova Yelena Vladimirovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Bobko Yaroslav Nikolayevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Rehabilitation Faculty Training and Postgraduate Training. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@list.ru.

Burtseva Tatyana Yegorovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Deputy Director Research. Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

HEPCIDIN: A PROMISING MARKER FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIA AND MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

© A. S. Egorov, A. V. Fedorova, A. G. Chasnyk, A. M. Kostik, A. S. Snegireva, A. V. Kalashnikova, A. F. Dubko, A. V. Masalova, A. S. Likhacheva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Resume. Hepcidin is a 25-amino acid peptide, which is a key systemic regulator of iron metabolism. As considered, overproduction of hepcidin in the liver is controlled by high levels of proinflammatory cytokines. It is known that interleukin-6 play a key role in the development of anemia in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). However, IL-6 blockers itself may provoke the onset of Macrophage Activation Syndrome (MAS), manifesting, particularly, also with anemia. In view of the fact that macrophages involved in MAS express CD163 — a scavenger receptor that binds hemoglobin-haptoglobin complexes — and activate the pathways which are important for adaptation to oxidative stress induced by free iron, we can consider hepcidin as a welcome challenge to predict the development of MAS early in the course of the disease. During the study of 35 patients with JIA treated with biological disease-modifying drugs (tocilizumab and golimumab), direct relations between the level of hemoglobin and hepcidin were not found. However, it was found that the mean corpuscular hemoglobin level is associated with hepcidin concentration in patients with JIA. It was found that concentration of serum hepcidin may be used for early differential diagnosis of anemia and MAS in patients with JIA. High probability of evolution of anemia to MAS was found when concentration of hepcidin was <140 ng/mL and ferritin >160 g/L. The following combinations were associated with high probability of evolution of slight anemia to a severe form, but not to MAS: 1. hepcidin >200 ng/mL and ferritin <140 g/L; 2. hepcidin >140 ng/mL and soluble transferrin receptor <1.6 mg/L; 3. hepcidin >140 ng/mL and total iron binding capacity >46 mcmmol/L. Misclassification should be assessed during further studies.

Key words: hepcidin; anemia; macrophage activation syndrome; juvenile rheumatoid arthritis.

INTRODUCTION

Anemia of chronic disease, the anemia that is the second most prevalent after anemia caused by iron deficiency, occurs in patients with acute or chronic immune activation [15]. It is believed that anemia in patients with chronic illness can significantly worsen the prognosis and quality of life of these patients.

For the first time this condition was described by Cartwright G.E, Wintrobe M.M. in 1952 [3]. However, the key pathogenic moment became clear after the discovery of the peptide hepcidin in 2000 [19]. The name of the new peptide was formed by abbreviation of the Latin word *hepar* (lat. — liver — the site of synthesis of peptide) and *cidin* (lat. — destroy — emphasizing antibacterial properties of this peptide). It was shown that hepcidin synthesis occurs in renal tubules. In addition, low levels of expression were found in other cells, tissues and organs, including macrophages, adipocytes, and brain cells, which may indicate the important role of hepcidin in the autocrine and paracrine control of iron metabolism at the local level [12]. Hepcidin is encoded as an 84-amino acid prepropeptid. The active form of the hormone circulates in plasma and can bind to α_2 -macroglobulin [20]. The main route of elimination of hepcidin is renal clearance.

Currently, hepcidin is known to be the main regulator of systemic iron metabolism in the organism [7]. Hepcidin reduces dietary iron absorption by reducing iron transport across the gut mucosa, it reduces iron exit from macrophages, which is the main site of iron stor-

age and it reduces iron exit from the liver. Hepcidin acts by modulating of ferroportin-mediated iron transport. Ferroportin — is a receptor of hepcidin and is the only known cellular iron exporter in vertebrates [4]. Hepcidin injected into mice causes a significant reduction of iron in serum within just 1 hour. Even though usually hepcidin is rapidly eliminated from plasma, the effect of a single dose lasts for up to 72 hours. Probably, this time is required for the re-synthesis of sufficient amounts of the hepcidin receptor — ferroportin [21]. Hepcidin synthesis rapidly increases during infection and inflammation. Interleukin-6 (IL-6) is a major inducer of hepcidin and acts through STAT3-dependent transcriptional mechanism. In volunteers urinary hepcidin excretion increased several times and serum iron levels decreased in 2 hours after infusion of IL-6 [17].

Thus, IL-6 plays a significant role in the pathogenesis of juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis (JIA) and anemia. Production of IL-6 is known to be significantly increased in patients with JIA. It correlates with the degree of disease activity [18] and is associated with anemia. The level of serum pro-hepcidin in patients with rheumatoid arthritis is significantly higher being compared to patients with systemic lupus erythematosus and healthy control group [11]. In addition, serum pro-hepcidin was significantly lower in patients with iron deficiency anemia than in patients with rheumatoid arthritis and anemia without iron deficiency, and in a control group of healthy volunteers [10].

Anemia in rheumatoid arthritis is a typical example of the anemia of chronic disease [14]. The main mechanism of this kind of anemia is a disturbance of iron utilization in the bone marrow triggered by hepcidin, whose expression is increased due to overproduction of IL-6 [16]. Anemia is highly prevalent among patients with ineffective treatment of rheumatoid arthritis. Studies performed in 1966–2003 showed the prevalence of anemia in patients with rheumatoid arthritis ranged from 33.3 to 59.1% [22]. According to a multicenter study of patients with rheumatoid arthritis, the prevalence of anemia in the first year after onset of the disease was 5%, 3 years — 11%, 5 years — 13%, 7 years — 16%, 10 years — 7% [23]. In another study, the prevalence of anemia was 16.7% and was associated with the severity of rheumatoid arthritis [6]. In a placebo-controlled trial of infliximab anemia was observed in 39% of patients [9].

Treatment of anemia in rheumatoid arthritis requires understanding of pathogenic mechanisms underlying the development of anemia. The best way to correct anemia in a patient with rheumatoid arthritis is to control the systemic disease with corticosteroids and disease-modifying drugs [2, 13]. Combined therapies of rheumatoid arthritis with infliximab and methotrexate as a rule result in increase of hemoglobin level in blood right up till its normalization in 43% of anemic patients [5]. Tocilizumab selectively binds to and inhibits both soluble and membrane IL-6 receptor (sIL-6R and mIL-6R). In clinical trials of tocilizumab hemoglobin level increased by 17 g/L after 2 weeks of treatment in patients with rheumatoid arthritis and anemia [8].

OBJECTIVES OF THE STUDY

To determine the prevalence of anemia in patients with JIA receiving treatment with biological disease-modifying drugs and estimate the dependence of hemoglobin level in this group of patients upon the level of hepcidin and other indices describing the iron metabolism.

MATERIALS AND METHODS

35 children (12 boys and 23 girls) with juvenile idiopathic arthritis were enrolled in the study. 19 children had the diagnosis polyarticular juvenile arthritis (polyJIA), 16 — system onset JIA (soJIA).

All patients have been treated with biological disease-modifying drugs. Of these, 25 patients received tocilizumab — recombinant humanized IgG1 class monoclonal antibodies to human IL-6 receptor. Ten patients received golimumab — recombinant humanized IgG1 class monoclonal antibody, forming high-affinity stable complexes “antigen-antibody” with soluble and transmembrane bioactive forms with tumor necrosis factor alpha (TNF- α), preventing binding of TNF- α

to its receptors. The study was approved by the Ethics Committee, prior to study the patients and their parents signed informed consent.

Together with clinical signs of JIA activity, the dynamics of the following laboratory parameters have been monitored (number of samples): hemoglobin concentration (n=554), red blood cells count (n=554), reticulocytes count (n=135), mean corpuscular volume (n=236), mean corpuscular hemoglobin (n=241), mean corpuscular hemoglobin concentration (n=191), white blood cells count (n=554), platelets count (n=543), absolute neutrophils count (n=192), eosinophils count (n=191), monocytes count (n=192), basophils count (n=192), lymphocytes count (n=192), erythrocyte sedimentation rate (n=554), the level of C-reactive protein (n=383), soluble transferrin receptor concentration, sTFR (n=35), total serum iron concentration (n=76), ferritin concentration (n=154), total iron binding capacity of serum, TIBC (n=60), the level of serum hepcidin (n=25).

Anemia was diagnosed and classified according to the WHO criteria.

Statistical analysis was performed by means of Statistica for windows (ver. 6) package. We used common methods of statistical description, statistical hypothesis testing and multivariate exploratory techniques.

RESULTS

The prevalence of anemia in JIA patients treated with biological disease-modifying drugs was 60.0% (23.8% of them mild, 61.9% — moderate, 14.3% — severe) (Fig.1). The prevalence of anemia in patients with polyJIA was 42.1%, and in patients with soJIA — 81.3% (Table 1).

Table 1
Prevalence of anemia in JIA patients Yakutia in total [3]

	Anemia	No anemia	Total
polyJIA (prevalence, %)	8 (42,1 %)	11	19
soJIA (prevalence, %)	13 (81,3 %)	3	16
Total (prevalence, %)	21 (60,0 %)	14	35

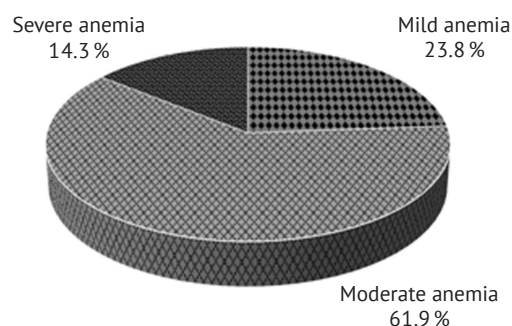


Fig. 1. Frequency of various degrees of anemia in JIA patients

To distinguish anemia in MAS from common anemia multivariate analysis was performed and the decision rules were formed. The best prognostic value had the combinations of concentrations of hepcidin, ferritin and soluble transferrin receptor. The response surfaces presented on figures 2–4 show non-linear patterns with ridges which make possible to predict evolution of anemia to MAS. It was found that concentration of serum hepcidin may be used for early differential diagnosis of anemia and MAS in patients with JIA. High probability of evolution of anemia to MAS was found when concentration of hepcidin was <140 ng/mL and ferritin >160 g/L. The following combinations were associated with high probability of evolution of mild anemia to a severe form, but not to MAS: 1. hepcidin >200 ng/mL and ferritin <140 g/L; 2. hepcidin >140 ng/mL and soluble transferrin receptor <1.6 mg/L; 3. hepcidin >140 ng/mL and total iron binding capacity >46 mmol/L.

Misclassification, particularly sensitivity and specificity, should be assessed during further studies.

CONCLUSIONS

Anemia is an often find among patients with JIA eligible for treatment with biologics. It can be explained by the fact that this group includes patients with severe polyJIA and soJIA, in which routine therapeutic programs have been proved to be ineffective. That is why the prevalence of anemia in this group is even higher than in patients with polyJIA and soJIA receiving routine treatment [1].

Anemia in JIA is a multifactorial disorder that develops as a result of hepcidin overproduction and difficulties of iron reutilization complicated with iron restricted erythropoiesis. Severe cases of anemia are associated with iron deficiency and/or with the MAS.

In order to assess the iron metabolism in patients with JIA in addition to standard indicators such as the level of serum iron, TIBC, transferrin saturation and ferritin levels, it is necessary to determine the level of plasma hepcidin and sTFR.

From the point of view of early differential diagnosis of anemia and MAS the most promising is the combination of declining hemoglobin concentration associated with high ferritin and low hepcidin levels in serum. We found this condition to be the most probable early marker of MAS in JIA patients.

Acknowledgements

This study was supported by the Research Grant from the Howard University, Washington DC, USA

REFERENCES

1. Yegorov A.S., Fedorova E.V. Rasprostranennost anemii u patsiyentov s yuvenilnym revmatoidnym artritom [The prevalence of anemia in patients with juvenile

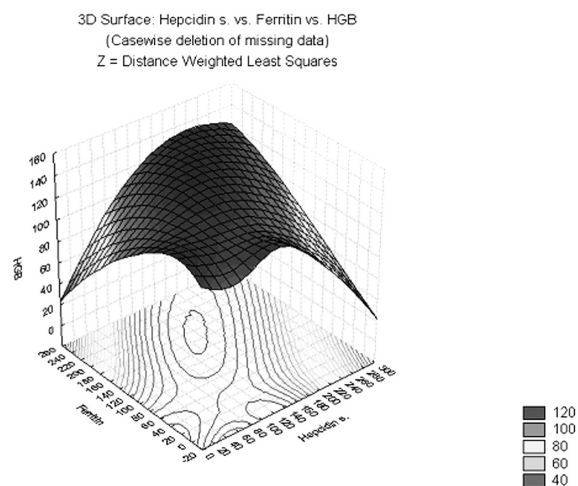


Fig. 2. Dependence of hemoglobin level from hepcidin and ferritin levels

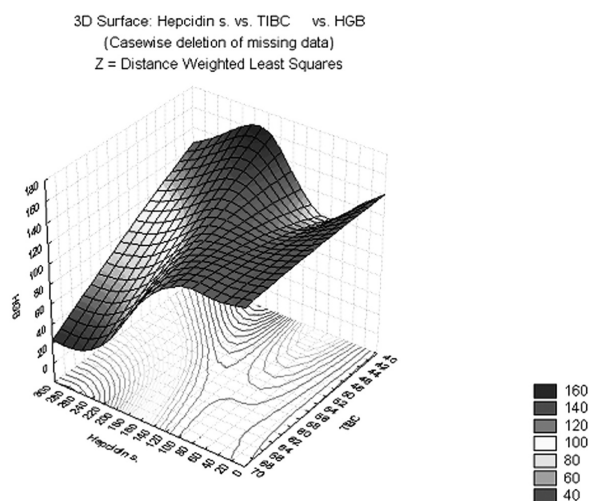


Fig. 3. Dependence of hemoglobin level from hepcidin and TIBC levels

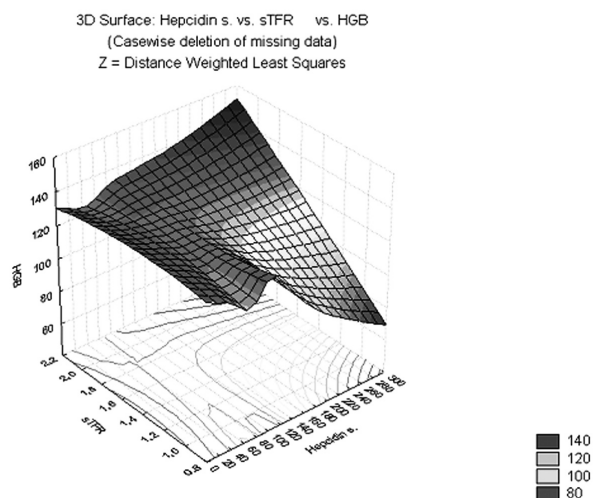


Fig. 4. Dependence of hemoglobin level from hepcidin and sTFR levels

- rheumatoid arthritis]. VII Vserossiyskaya konferentsiya "Revmatologiya v realnoy klinicheskoy praktike": sbornik materialov konferentsii. Vladimir. 2012: 21.
2. Bijlsma J.W., Jacobs J.W. Methotrexate: still the anchor drug in RA treatment. *Joint Bone Spine*. 2009; 76 (5): 452–4.
 3. Cartwright G.E., Wintrobe M.M. The anemia of infection. A review. *Adv Intern Med*. 1952; 5: 165–226.
 4. Donovan A., Lima C.A., Pinkus J.L., Pinkus G.S., Zon L.I., Robine S., Andrews N.C. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005; 1 (3): 191–200.
 5. Doyle M.K., Rahman M.U., Han C., Han J., Giles J., Bingham C.O., Bathon J. Treatment with infliximab plus methotrexate improves anemia in patients with rheumatoid arthritis independent of improvement in other clinical outcome measures—a pooled analysis from three large, multicenter, double-blind, randomized clinical trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 39 (2): 123–31.
 6. Furst D.E., Chang H., Greenberg J.D., Ranganath V.K., Reed G., Ozturk Z.E., Kremer J.M. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (4): 560–6.
 7. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102 (3): 783–8.
 8. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L., Mysler E.F., da Silva N.A., Alecock E., Woodworth T., Gomez-Reino J.J. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (10): 2968–80.
 9. Han C., Rahman M.U., Doyle M.K., Bathon J.M., Smolen J., Kavanaugh A., Westhovens R., St Clair E.W., Baker D., Bala M. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34 (11): 2177–82.
 10. Jayaranee S., Sthaneshwar P., Sokkalingam S. Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis. *Pathology*. 2009; 41 (2): 178–82.
 11. Koca S.S., Isik A., Ustundag B., Metin K., Aksoy K. Serum pro-hepcidin levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Inflammation*. 2008; 31 (3): 146–53.
 12. Krause A., Neitz S., Mägert H.J., Schulz A., Forssmann W.G., Schulz-Knappe P., Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000; 480 (2–3): 147–50.
 13. Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J., Pavelka K., Bröll J., Balint G., Emery P., Raemen F., Petersen J., Smolen J., Thomson D., Kishimoto T. CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 (9): 2817–29.
 14. Masson C.J. Rheumatoid anemia. *Rev. Joint Bone Spine*. 2011; 78: 131–37.
 15. Means R.T. Jr. Hepcidin and anaemia. *Blood Rev*. 2004; 18 (4): 219–25.
 16. Means R.T. Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep*. 2003; 2 (2): 116.
 17. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113 (9): 1271–6.
 18. Ou L.S., See L.C., Wu C.J., Kao C.C., Lin Y.L., Huang J.L. Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2002; 21 (1): 52–6.
 19. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276 (11): 7806–10.
 20. Peslova G., Petrak J., Kuzelova K., Hrdy I., Halada P., Kuchel P.W., Soe-Lin S., Ponka P., Sutak R., Becker E., Huang M.L., Suryo Rahmanto Y., Richardson D.R., Vyoral D. Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to alpha-2-macroglobulin in blood. *Blood*. 2009; 113 (24): 6225–36.
 21. Rivera S., Nemeth E., Gabayan V., Lopez M.A., Farshidi D., Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood*. 2005; 106 (6): 2196–9.
 22. Wilson A., Yu H.T., Goodnough L.T., Nissen A.R. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004; 116 (7A): 50–7.
 23. Young A., Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007; 21 (5): 907–27.
- ГЕПСИДИН – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МАРКЕР АНЕМИИ И СИНДРОМА МАКРОФАГАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**
- Егоров А.С., Федорова Е.В., Часнык В.Г., Костик М.М., Снегирева Л.С., Калашникова О.В., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Лихачева Т.С.*

◆ **Resume.** Гепсидин — 25-аминокислотный пептид, являющийся ключевым регулятором системного метаболизма железа. Гиперпродукция гепсидина, обусловленная влиянием провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина-6 (ИЛ-6), приводит к перераспределению железа из циркуляции в хранилища и, как следствие, к ограничению железа для эритропоэза. Данный механизм лежит в основе патогенеза анемии при хронических болезнях (АХБ), в том числе и при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА). Однако лекарственные средства, блокирующие ИЛ-6, могут сами провоцировать развитие синдрома макрофагальной активации (МАС), который проявляется, в том числе и тяжелой анемией. Кроме того, было показано, что макрофаги, фигурирующие в МАС, экспрессируют на своей поверхности CD163 (рецептор связывающий комплекс гемоглобин-гаптоглобин) и участвуют в механизмах адаптации к окислительному стрессу, индуцированному свободным железом. В связи с этим можно рассматривать гепсидин сыворотки как предиктор развития МАС уже на ранней стадии заболевания. В ходе исследования, в которое были включены 35 детей, страдающих ЮИА и получающих биологическую болезнь-модифицирующую терапию (тоцилизумаб и голимумаб), непосредственной связи концентрации гемоглобина и сывороточного гепсидина не обнаружено. Вместе с тем было обнаружено, что характеристикой, в наибольшей степени сопряженной с концентрацией гепсидина в плазме, является среднее содержание гемоглобина в эритроците. Это явилось основанием для попытки использования концентрации гепсидина в качестве маркера, пригодного для дифференциальной диагностики анемии при ЮИА. Многофакторное моделирование позволило сформулировать решающие правила, пригодные для ранней дифференциальной диагностики анемии и МАС по сочетанию концентраций гепсидина, ферритина и гемоглобина, гепсидина, ТIBC и гемоглобина, гепсидина, sTfR и гемоглобина. В частности, высокая вероятность эволюции анемии в МАС выявлена при комбинации концентраций в плазме гепсидина <140 ng/mL и ферритина >160 g/L. Высокая вероятность эволюции легкой анемии и анемии средней тяжести в тяжелую анемию, но не в МАС выявлена при следующих комбинациях: 1) гепсидин >200 ng/mL и ферритин <140 g/L; 2) гепсидин >140 ng/mL и растворимый рецептор к трансферрину <1,6 mg/L; 3) гепсидин >140 ng/mL и общая железосвязывающая способность сыворотки >46 mctol/L. Ошибки прогноза при использовании этих решающих правил предстоит определить в ходе дальнейших исследований.

◆ **Key words:** гепсидин; анемия; синдром макрофагальной активации; ювенильный идиопатический артрит.

ЛИТЕРАТУРА

- Егоров А.С., Федорова Е.В. Распространенность анемии у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. VII Всероссийская Конференция Ревматология в реальной клинической практике: сборник материалов конференции. Владимир; 2012: 21.
- Bijlsma J.W., Jacobs J.W. Methotrexate: still the anchor drug in RA treatment. *Joint Bone Spine*. 2009; 76 (5): 452–4.
- Cartwright G.E., Wintrobe M.M. The anemia of infection. A review. *Adv Intern Med*. 1952; 5: 165–226.
- Donovan A., Lima C.A., Pinkus J.L., Pinkus G.S., Zon L.I., Robine S., Andrews N.C. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005; 1 (3): 191–200.
- Doyle M.K., Rahman M.U., Han C., Han J., Giles J., Bingham C.O., Bathon J. Treatment with infliximab plus methotrexate improves anemia in patients with rheumatoid arthritis independent of improvement in other clinical outcome measures—a pooled analysis from three large, multicenter, double-blind, randomized clinical trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 39 (2): 123–31.
- Furst D.E., Chang H., Greenberg J.D., Ranganath V.K., Reed G., Ozturk Z.E., Kremer J.M. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (4): 560–6.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102 (3): 783–8.
- Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L., Mysler E.F., da Silva N.A., Alecock E., Woodworth T., Gomez-Reino J.J. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (10): 2968–80.
- Han C., Rahman M.U., Doyle M.K., Bathon J.M., Smolen J., Kavanaugh A., Westhovens R., St Clair E.W., Baker D., Bala M. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34 (11): 2177–82.
- Jayarane S., Sthaneshwar P., Sokkalingam S. Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis. *Pathology*. 2009; 41 (2): 178–82.
- Koca S.S., Isik A., Ustundag B., Metin K., Aksoy K. Serum pro-hepcidin levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Inflammation*. 2008; 31 (3): 146–53.
- Krause A., Neitz S., Mägert H.J., Schulz A., Forssmann W.G., Schulz-Knappe P., Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000; 480 (2–3): 147–50.
- Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J., Pavelka K., Bröll J., Balint G., Emery P., Raemen F., Petersen J., Smolen J., Thomson D., Kishimoto T. CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocili-

- zumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9): 2817–29.
14. Masson C.J. Rheumatoid anemia. *Rev. Joint Bone Spine.* 2011; 78: 131–37.
 15. Means R.T.Jr. Hepcidin and anaemia. *Blood Rev.* 2004; 18 (4): 219–25.
 16. Means R.T. Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep.* 2003; 2 (2): 116.
 17. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Inv.* 2004; 113 (9): 1271–6.
 18. Ou L.S., See L.C., Wu C.J., Kao C.C., Lin Y.L., Huang J.L. Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2002; 21 (1): 52–6.
 19. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry.* 2001; 276 (11): 7806–10.
 20. Peslova G., Petrak J., Kuzelova K., Hrdy I., Halada P., Kuchel P.W., Soe-Lin S., Ponka P., Sutak R., Becker E., Huang M.L., Suryo Rahmanto Y., Richardson D.R., Vyoral D. Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to alpha-2-macroglobulin in blood. *Blood.* 2009; 113 (24): 6225–36.
 21. Rivera S., Nemeth E., Gabayan V., Lopez M.A., Farshidi D., Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood.* 2005; 106 (6): 2196–9.
 22. Wilson A., Yu H.T., Goodnough L.T., Nissenson A.R. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004; 116 (7A): 50–7.
 23. Young A., Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21 (5): 907–27.

◆ Информация об авторах

Егоров Андрей Сергеевич — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: egorov.doc@gmail.com.

Федорова Елена Владимировна — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: detymedic@mail.ru.

Часнык Вячеслав Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Костик Михаил Михайлович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: mikhael.kostik@gmail.com.

Снегирева Людмила Степановна — врач-ревматолог, пед. отделение № 3. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Калашникова Ольга Валерьевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: koira7@yandex.ru.

Дубко Маргарита Федоровна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: andrq@rambler.ru.

Масалова Вера Васильевна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Лихачева Татьяна Серафимовна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: tatianasl@list.ru.

Egorov Andrey Sergeyevich — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: egorov.doc@gmail.com.

Fedorova Elena Vladimirovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: detymedic@mail.ru.

Chasnyk Vyacheslav Grigoryevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Kostik Mikhail Mikhaylovich — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: mikhael.kostik@gmail.com.

Snegireva Ludmila Stepanovna — MD, Department of Pediatrics N 3. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Kalashnikova Olga Valeryevna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: koira7@yandex.ru.

Dubko Margarita Fedorovna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: andrq@rambler.ru.

Masalova Vera Vasilyevna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Likhacheva Tatyana Serafimovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: tatianasl@list.ru.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГОЛИМУМАБ У ДЕТЕЙ С ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

© Е. М. Кучинская, М. М. Костик, Л. С. Снегирева, О. В. Калашникова, М. Ф. Дубко, В. В. Масалова, Т. С. Лихачева

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

Резюме. Голимумаб — человеческие моноклональные антитела к фактору некроза опухолей-альфа (ФНО- α). ФНО- α является одним из ключевых медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). По сравнению с используемыми в настоящее время блокаторами ФНО- α , голимумаб обладает большей комплаентностью благодаря низкой болезненности в месте инъекции и большому периоду полувыведения. Ранее эффективность голимумаба была продемонстрирована у взрослых с ревматоидным артритом, спондилоартритом и псориазическим артритом. В настоящее время рандомизированное исследование были включены 10 детей с полиартикулярным вариантом ЮИА, с активным, несмотря на предшествующую терапию метотрексатом, заболеванием. Все пациенты получали голимумаб подкожно в дозе 30 мг/м² каждые 4 недели. На 16-й неделе, после рандомизации, 4 пациентов стали получать плацебо, остальные продолжили терапию голимумабом в прежнем режиме. У 3 из 4 детей, получавших плацебо, было зарегистрировано обострение заболевания, после чего терапия голимумабом была возобновлена. Эффективность терапии оценивали на 24-й неделе от начала исследования, а также при последнем доступном анализе визите (96–116 недели). При этом учитывалась динамика основных клинических и лабораторных показателей активности заболевания, динамики индексов JADAS и CDAI, а также критерии ответа на терапию ACR Pedi. В ходе исследования было продемонстрировано достоверное снижение показателей активности ЮИА, с выраженным улучшением согласно критериям ACRPedi при отсутствии серьезных нежелательных явлений и значимых изменений показателей гемограммы (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты). Результаты исследования позволяют рассматривать голимумаб как препарат с высокой эффективностью и приемлемой безопасностью в лечении полиартикулярного варианта ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит; голимумаб; блокаторы ФНО- α ; биологическая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Голимумаб — человеческие моноклональные антитела к фактору некроза опухолей-альфа (ФНО- α). ФНО- α является одним из ключевых медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе суставных форм ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [6]. Несмотря на доказанную эффективность существующих блокаторов ФНО- α , имеющих педиатрические показания [10], интерес к проблеме синтеза новых препаратов обусловлен рядом недостатков у имеющихся представителей этого класса, таких как относительно короткий период полувыведения у этанерцепта и адалимумаба, а также выраженную болезненность в месте инъекции при использовании адалимумаба. Основными достоинствами голимумаба следует считать достаточно большой период полувыведения, позволяющий использовать его в виде подкожных инъекций 1 раз в 4 недели, а также низкую болезненность в месте инъекции [6]. Также антитела, блокирующие ФНО- α , обладают большим терапевтическим потенциалом в отношении лечения пациентов с сопутствующим увеитом [3, 7], воспалительными заболеваниями кишечника [4] и псориазом [5], по сравнению с растворимыми рецепторами к ФНО- α [9].

К моменту настоящего исследования эффективность и безопасность голимумаба была доказана у взрослых с ревматоидным артритом [2], псориазическим артритом и спондилоартритом [1, 8]. Настоящее изучение эффективности препарата проводилось на базе педиатрического отделения № 3 ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, одного из участников многоцентрового международного рандомизированного клинического исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности подкожного применения препарата Голимумаб у детей с полиартикулярным активным ЮИА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 10 детей с полиартикулярным вариантом ювенильного артрита согласно классификации ILAR (International League of Associations for Rheumatology, международной лиги ревматологических сообществ). Все пациенты на момент включения имели 5 и более активных суставов. Длительность предшествующей терапии метотрексатом составляла не менее 3 месяцев

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов		n
Всего		10
Тип артрита:	Полиартрит (РФ-)	9
	Энтезит-ассоциированный артрит	1
Предшествующая биологическая терапия		1
Терапия перед назначением голимумаба	Метотрексат	10
	ГКС	1
	НПВС	3
Медиана (25–75 %)		
Длительность ЮИА перед назначением голимумаба, лет		3,5 (2,0; 4,0)
Возраст дебюта ЮИА, лет		6,0 (1,8; 11,0)
Возраст назначения голимумаба, лет		10,5 (7,5; 14,0)

до включения. Подробная демографическая характеристика исследуемой популяции представлена в таблице 1.

Исходно все пациенты получали голимумаб подкожно в дозе 30 мг/м² каждые 4 недели. Первоначальная оценка эффективности проводилась на 24-й неделе. Пациенты, достигшие улучшения согласно критерию американской коллегии ревматологов ACR Pedi30, переходили в следующую фазу исследования. Пациенты, не достигшие 30%-го улучшения, согласно критериям ACR Pedi, исключались из исследования в связи с первичной неэффективностью терапии. Пациенты, достигшие 30%-го улучшения к 16-й неделе рандомизировались на 2 группы: основная группа (n=4) — дети, продолжавшие получать препарат в прежнем режиме и группа пациентов, получавших плацебо (n=4). Пациенты, получавшие плацебо и развившие обострение ЮИА, переводились в основную группу. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для оценки активности ЮИА использовались CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*, детская анкета оценки состояния здоровья), проводилась оценка боли и общего состояния здоровья ребенка по мнению родителей, общая оценка активности заболевания по визуально-аналоговым шкалам (ВАШ) от 0 до 100 мм, где 0 мм — полное отсутствие каких-либо изменений, а 100 мм — максимальная выраженность признака, оценка суставов (оценивалось число активных суставов), а также показатели лабораторной активности — СОЭ и СРБ (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок). Применялись комбинированные клинико-лабораторные индексы оценки активности артрита, такие как JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, балльная оценка активности ювенильного артрита) и CDAI (*Clinical Disease Activity Index*, клинический индекс активности заболевания).

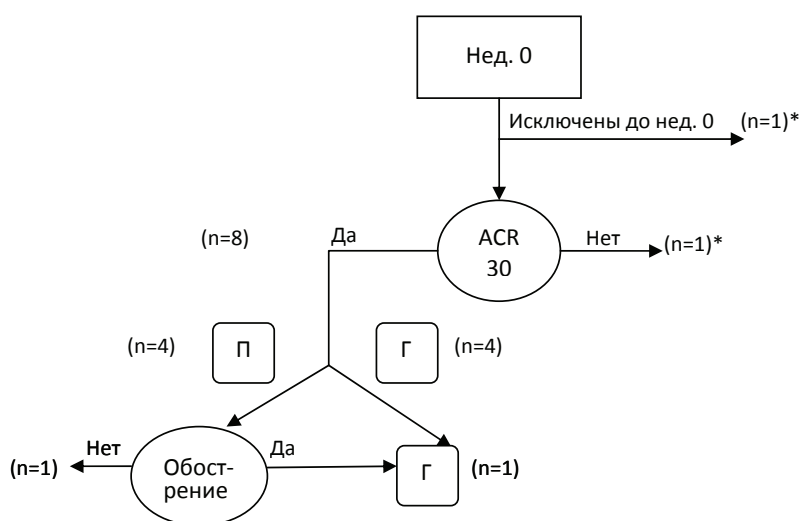


Рис. 1. Схема исследования. Г=Голимума, П=Плацебо. * — 2 пациента отзывали информированные согласия на 16-й и 40-й неделях

Таблица 2

Изменения параметров активности ЮИА в течение открытой фазы исследования: 0–24-я недели (n=9)

Параметры	0-я неделя	24-я неделя	p*
СНАQ	1,1 (0,8; 1,5)	0,4 (0,1; 0,4)	0,01
Общее состояние здоровья (оценка врача) по ВАШ	66,5 (35,0; 84,0)	6,0 (3,0; 15,0)	0,008
Общее состояние здоровья (оценка родителей) по ВАШ	60,0 (51,0; 72,0)	16,0 (4,0; 22,0)	0,008
Оценка боли по ВАШ	47,5 (29,0; 58,0)	3,0 (2,0; 19,0)	0,008
Число активных суставов	9,0 (8,0; 22,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,07
Число суставов с ограничением движения	14,0 (5,0; 33,0)	0,0 (0,0; 7,0)	0,008
Гемоглобин	128,0 (125,0; 132,0)	130,0 (126,0; 132,0)	0,16
Лейкоциты	6,2 (5,4; 11,6)	6,8 (4,8; 7,3)	0,68
СОЭ	15,0 (10,0; 26,0)	4,0 (4,0; 5,0)	0,01
СРБ	41,7 (3,1; 102,0)	35,5 (1,0; 102,0)	0,74
Тромбоциты	286,0 (215,0; 342,0)	278,0 (231,0; 324,0)	0,68
JADAS-ESR	21,1 (18,6; 36,7)	2,3 (0,7; 3,3)	0,008
JADAS-CRP	21,1 (18,6; 36,7)	2,3 (0,7; 3,3)	0,01

* — тест Wilcoxon

Динамическая оценка ответа на терапию осуществлялась при помощи критериев ACR Pedi, динамики индексов JADAS и CDAI, а также динамики основных клинических и лабораторных показателей активности ЮИА. Оценку эффективности проводили на 24-й неделе от начала терапии голимумаба, а также при последнем визите, доступном анализу (96–116-я недели).

Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики (определялись медиана и интерквартильный размах), χ^2 , точный критерий Fisher. Для сравнения двух зависимых групп использовались парный тест Wilcoxon, для сравнения более двух зависимых групп — тест Friedman. Для сравнения двух независимых групп использовался тест U Mann–Whitney.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уже на начальном этапе голимумаб показал свою высокую эффективность в виде выраженного достоверного снижения большинства показателей активности ЮИА, таких как индекс СНАQ, врачебная оценка активности ЮИА, оценка общего состояния здоровья ребенка, оценка боли, число суставов с ограниченным объемом движений, СОЭ, а также индексов JADAS-ESR и JADAS-CRP (два варианта JADAS, включающие в качестве критериев активности СОЭ и СРБ, соответственно). Отмечено выраженное снижение числа активных суставов, однако различия имеют лишь тенденцию к достоверности, что, вероятно, связано с малой численностью выборки, при этом у 7 пациентов из 10 к 24-й неделе не было активных суставов. Интересно, что на фоне 24-недельного курса терапии не получено достовер-

ных различий в динамике гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов и уровнях СРБ (табл. 2).

Доли пациентов с ответом по критериям ACR Pedi 20, 30, 50, 70 и 100 представлены на рисунке 2.

Из 9 пациентов, оставшихся в исследовании, 8 к моменту рандомизации достигли ACR 30. Один пациент, для которого терапия голимумабом была признана неэффективной, был исключен из исследования на 29-й неделе. После рандомизации из 4 пациентов, получавших плацебо, у 3 введение голимумаба было возобновлено на 28-й (2 пациента) и 36-й неделях исследования, в связи с обострением заболевания, при этом обострение во всех 3 случаях было эффективно купировано возвратом к терапии голимумабом. Один из пациентов получал плацебо в течение 14 месяцев без обострений по основному заболеванию.

К моменту последнего визита было также зафиксировано дальнейшее улучшение параметров активности ЮИА у всех 8 пациентов оставшихся в исследовании. Все пациенты достигли как минимум 50%-го улучшения согласно критериям ACR Pedi, а также увеличилась доля детей с более высоким ответом по критериям ACR Pedi (рис. 2).

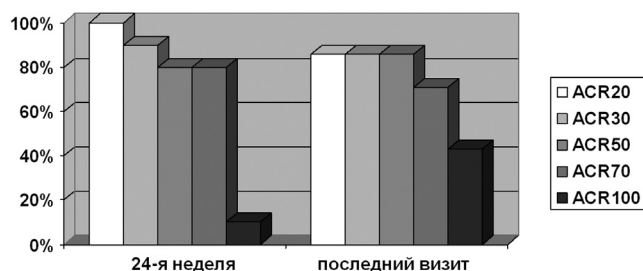


Рис. 2. Улучшение согласно критериям ACR Pedi на протяжении исследования (исключены пациенты, получавшие плацебо)

Таблица 3

Изменения параметров активности ЮИА в течение исследования: (0-я неделя–последний визит)*, n = 8

Параметры	0-я неделя	24-я неделя	Последний визит	p
CHAQ	0,9 (0,8; 1,3)	0,3 (0,1; 0,4)	0,1 (0,0; 0,2)	<0,002
Общее состояние здоровья (оценка врача) по ВАШ	66,5 (47,0; 81,0)	5,0 (2,5; 11,0)	0,5 (0,0; 9,5)	<0,0009
Общее состояние здоровья (оценка родителей) по ВАШ	60,0 (45,5; 70,5)	10,5 (3,5; 20,0)	0,0 (0,0; 3,0)	<0,0004
Оценка боли по ВАШ	39,0 (26,0; 54,0)	2,5 (1,0; 14,0)	0,0 (0,0; 2,5)	<0,0005
Число активных суставов	9,0 (8,0; 16,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,5)	<0,0006
Число суставов с ограничением движения	13,0 (5,0; 29,5)	0,0 (0,0; 4,0)	0,0 (0,0; 3,5)	<0,0008
Гемоглобин	128,0 (125;132)	130,5 (127,5;132,5)	129,0 (124,5; 132,5)	<0,11
Лейкоциты	5,7 (4,9; 7,6)	6,2 (4,8; 7,2)	6,3 (4,8; 7,1)	<0,6
СОЭ	15 (9,5; 21,0)	4,0 (4,0; 5,0)	3,5 (2,5; 4,5)	<0,002
СРБ	39,0 (2,4; 102,0)	52,1 (0,8; 102,0)	52,7 (0,7; 102,0)	<0,6
Тромбоциты	237,0 (211,0; 337,0)	260,5 (227,5; 318,5)	273,0 (219,5; 302,5)	<0,8
JADAS-ESR	21,1 (19,0; 31,0)	1,6 (0,7; 3,1)	0,1 (0,0; 2,9)	<0,0009
JADAS-CRP	21,1 (19,0; 31,0)	1,6 (0,7; 3,1)	0,1 (0,0; 2,9)	<0,0009

* – пациенты № 4 и 5, отзывавшие информированные согласия на 16-й и 40-й неделях, были исключены из анализа

При оценке эффективности все тенденции, отмеченные на 24-й неделе, сохранились, при этом снижение числа активных суставов признано достоверным ($p < 0,0006$). Показатели гемограммы (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты) на протяжении всего исследования значимо не менялись. За время наблюдения серьезных нежелательных явлений не выявлено, частота инфекционных заболеваний существенно не отличалась от средне-популяционных (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования показана высокая эффективность и приемлемая безопасность голимумаба у детей с полиартикулярными вариантами ЮИА. Требуется дальнейшие клинические исследования для более полной оценки эффективности и безопасности Голимумаба и утверждения его в качестве препарата, рекомендованного для лечения различных вариантов ювенильного идиопатического артрита.

Работа выполнена с использованием данных, полученных в ходе клинических испытаний по протоколу CNT0148-ЛИА3001 в рамках договора СПбГМУ с «PAREXEL International» и «Centocor».

ЛИТЕРАТУРА

- Alonso A., González C.M., Ballina J., García Vivar M.L., Gómez-Reino J.J., Marenco J.L., Fernández-Nebro A., Ordás C., Cea-Calvo L., Arteaga M.J., Sanmartí R. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: Results of the GO-MORE study in Spain. *Reumatol Clin*. 2014 July 9 Available from: [http://www.reumatologiainica.org/en/linkresolver/eficacia-seguridad-golimumab-anadido-farmacos/S1699-258X\(14\)00122-3/](http://www.reumatologiainica.org/en/linkresolver/eficacia-seguridad-golimumab-anadido-farmacos/S1699-258X(14)00122-3/).
- Chovel-Sella A., Karplus R., Sella T., Amital H. Clinical efficacy and adverse effects of golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2012 Jun; 14 (6): 390–4.
- Cordero-Coma M., Calvo-Río V., Adán A., Blanco R., Álvarez-Castro C., Mesquida M., Calleja S., González-Gay M.A., Ruíz de Morales J.G. Golimumab as rescue therapy for refractory immune-mediated uveitis: a three-center experience. *Mediators Inflamm*. 2014; [cited 2014 May 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058145/>.
- Lippert E., Müller M., Ott C. Golimumab in unresponsive ulcerative colitis. *Biologics*. 2014 May 27; 8: 207–10.
- Mandell B.F., Sobell J.M. The Role of TNF Inhibitors in Psoriatic Disease. *Semin Cutan Med Surg*. 2014 Jun 15; 33 (4s): 64–8.
- Mazumdar S., Greenwald D. Golimumab. *MAbs*. 2009 Sep-Oct; 1 (5): 422–31.
- Miserocchi E., Modorati G., Pontikaki I., Meroni P.L., Gerloni V. [4] Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014 Apr; 22 (2): 90–5.
- Oldfield V., Plosker G.L. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs*. 2009; 23 (2): 125–35.
- Rodgers M., Epstein D., Bojke L., Yang H., Craig D., Fonseca T., Myers L., Bruce I., Chalmers R., Bujkiewicz S., Lai M., Cooper N., Abrams K., Spiegelhalter D., Sutton A., Sculpher M., Woolacott N. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011 Feb; 15 (10): 1–329.
- Walters H.M., Pan N., Lehman T.J., Adams A., Huang W.T., Sitaras L., Cunningham-Rundles S., Walsh T.J., Tousse S.S. A prospective study comparing infection risk and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis treated with and without tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep 18. Available from: <http://link.springer.com/sci-hub.org/article/10.1007/s10067-014-2779-8/fulltext.html>.

EFFICACY OF GOLIMUMAB IN CHILDREN WITH POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Kuchinskaya E. M., Kostik M. M., Snegireva L. S., Kalashnikova O. V., Dubko M. F., Masalova V. V., Likhacheva T. S.

◆ **Resume.** Golimumab is a human anti- monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha (TNF- α). TNF- α is one of the main proinflammatory cytokines taking part in JRA's (juvenile idiopathic arthritis) pathogenesis. To compare with currently used tumor necrosis factor inhibitors golimumab therapy has high compliance because of low pain in the site of injection and long half-life period. The efficacy of golimumab was demonstrated earlier in adults with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis. 10 children with active polyarticular JRA despite previous methotrexate treatment were enrolled in randomized study. All patients received subcutaneous golimumab 30 mg/kg every 4 weeks. At week 16 patients were randomly as-

signed to one of two treatment arms: 4 of them received placebo, others continued subcutaneous golimumab at the same dose. 3 of 4 children who received placebo later continued golimumab because of confirmed flare. Assessments were performed at week 24 and at the moment of last visit available for assessment (week 96–week 116). Dynamics of main clinical and laboratory disease activity measures were evaluated, including JA-DAS and CDAI dynamics and ACR-Pedi response criteria. During this study the majority of patients showed significant improvement of disease activity measures and their components with good ACR-Pedi response without serious adverse events and significant changes in blood count (erythrocytes, leukocytes and hemoglobin). According study results, golimumab can be evaluated as effective and quite safe therapy of polyarticular JRA.

◆ **Key words:** juvenile rheumatoid arthritis; golimumab; anti-TNF; biological therapy.

◆ Информация об авторах

Кучинская Екатерина Михайловна — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kuchinskaya.link@gmail.com.

Костик Михаил Михайлович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: mikhail.kostik@gmail.com.

Снегирева Людмила Степановна — врач-ревматолог, пед. отделение № 3. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Калашникова Ольга Валерьевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: koir7@yandex.ru.

Дубко Маргарита Федоровна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: andrq@rambler.ru.

Масалова Вера Васильевна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Лихачева Татьяна Серафимовна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tatianasl@list.ru.

Kuchinskaya Ekaterina Mikhaylovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kuchinskaya.link@gmail.com.

Kostik Mikhail Mikhaylovich — Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: mikhail.kostik@gmail.com.

Snegireva Ludmila Stepanovna — MD, Department of Pediatrics N 3. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Kalashnikova Olga Valeryevna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: koir7@yandex.ru.

Dubko Margarita Fedorovna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: andrq@rambler.ru.

Masalova Vera Vasil'yevna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Likhacheva Tatyana Serafimovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: tatianasl@list.ru.

HYPOTHESIS ABOUT THE PROTECTIVE ROLE OF CCR5DELTA32 MUTATIONS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: FICTION OR REALITY?

© Fedorova E.V.¹, Egorov A.S.¹, Ammosova T.², Avrusin S. L., Santimov A.V.¹, Kostik M.M.¹, Dubko M.F.¹, Kalashnikova O.V.¹, Masalova V.V.¹, Likhacheva T.S.¹, Snegireva L.S.¹, Grom A.A.³, Nekhai S.², Chasnyk V.G.¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Howard University, Washington, USA;

³Cincinnati Children's Hospital Medical Center, USA

Resume. It is suspected that the prevalence in different ethnic groups of HLA-genotype and of mutation CCR5delta32 – factors which alter adhesion of protein CCR5 – are the causes of different prevalence of juvenile idiopathic arthritis in different ethnic populations. Prerequisites to the fact that the mutation CCR5delta32 may have importance in determining susceptibility to the disease were the observations showing that CCR5 deletion polymorphism reveals a population and geographic diversity in addition to ethnic specificity. But reports on the role of gene deletion in the CCR5 chemokine receptor susceptibility to JIA rather contradictory. 234 DNA samples of patients with systemic JIA (soJIA) were analyzed. The diagnosis was made according to the ILAR criteria. DNA was isolated using QIAamp Mini Kit (QIAGEN) according to the protocol provided. Our results didn't reveal any differences in prevalence of mutation in patients with soJIA, in patients with soJIA + macrophage activation syndrome and in total population. Our results do not support the idea of protective role of the mutation CCR5delta32 against soJIA, which conclusion can be explained also by probable association of soJIA with HLA-genotype or other factors of ethnicity. At the same time, it can be considered as an additional evidence of expediency of soJIA being an original disease different from the rest of JIA group of diseases.

Key words: system onset juvenile idiopathic arthritis; mutation; CCR5delta32; ethnicity.

Introduction. Juvenile idiopathic arthritis is not a single disease, but a term that encompasses all forms of arthritis that begin before the age of 16 years, persist for more than 6 weeks, and are of unknown cause [10].

Different classification criteria have been used to identify distinct clinical subsets.

There are 3 international classifications. The American College of Rheumatology (ACR) classification uses the term of Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA). The European League Against Rheumatism (EULAR) prefers the term Juvenile Chronic Arthritis (JCA) for such arthritides. The international committee under the auspices of the World Health Organization and the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) proposed the term Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) (Table 1).

Juvenile idiopathic arthritis is the most common chronic rheumatic disease in children and an important cause of disability. The incidence rate of JIA is 2–16 cases per 100 000 children under 16 years old. The mortality is 0.5–1% [10]. The prevalence of JIA differs in different countries (Table 2).

Systemic arthritis is the most distinct category of JIA and it is diagnosed in 10–20% of all JIA patients. At onset, it is characterized by prominent systemic features, such as fever, rash, and serositis, hepatosplenomegaly, generalized lymphadenopathy. The mortality of dJIA constitutes about 2/3 of the mortality associated with JIA in general [11].

About 5–8% of children with systemic juvenile idiopathic arthritis develop a life-threatening complication known as macrophage activation syndrome. This syn-

Table 1

Classification of juvenile idiopathic arthritis

ACR (American College of Rheumatology)	EULAR (European League Against Rheumatism)	ILAR (International League Against Rheumatism)
Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) Systemic JRA Polyarticular JRA Pauciarticular JRA	Juvenile chronic arthritis (JCA) Systemic JCA Polyarticular JCA, RF-negative Juvenile rheumatoid arthritis, RF-positive Pauciarticular JCA Juvenile psoriatic arthritis Juvenile ankylosing spondylitis	Juvenile idiopathic arthritis (JIA) Systemic JIA Polyarticular JIA, RF-positive Polyarticular JIA, RF-negative Oligoarticular JIA Persistent Extended Psoriatic arthritis Enthesis-related arthritis Other arthritis

Table 2

Prevalence and annual increase of rheumatoid arthritis in a population of different countries (Alamanos Y. et al., 2005)

Population	Prevalence (%)	The annual increase (%)
<i>U.S. in general</i>	0.9–1.1	0.02–0.07
<i>U.S. native</i>	5.3–6.0	0.09–0.89
United Kingdom	0.8–1.10	0.02–0.04
Finland	0.8	0.03–0.04
Sweden	0.5–0.9	
Norway	0.4–0.5	0.02–0.03
Netherlands	0.9	0.05
Denmark	0.9	
Ireland	0.5	
Spain	0.5	
France	0.6	0.01
Italy	0.3	
Greece	0.3–0.7	0.02
Bulgaria	0.9	

drome is characterized by the sudden onset of sustained fever, pancytopenia, hepatosplenomegaly, liver insufficiency, coagulopathy with hemorrhagic manifestations, and neurological symptoms [12].

The etiology and pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis are still poorly understood but seem to include both genetic and environmental components. Moreover, the heterogeneity of this disease implies that different factors may contribute to the pathogenesis and etiology in various JIA categories. Distinct associations with both MHC or non-MHC genes have been described in various subsets of juvenile idiopathic arthritis, and many of these associations have been reproduced in different ethnic groups.

T cells play a major role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. Synovitis in JIA is characterized by the expansion of synovial tissue driven by infiltration with immune cells including T cells, plasma cells, and macrophages as well as proliferation of synoviocytes. The migration of inflammatory cells to the synovial membrane is driven by local production of chemokines that selectively attract predominantly Th1-cells. These T cells produce various cytokines including IL-2, IFN- γ , and TNF- β [1]. Chemokines control the movement of lymphocytes by regulating cell motility and expression of adhesion molecules [7].

Human CCR5 (CC chemokine receptor 5, CC chemokine receptor type 5) is a protein encoded by the gene *CCR5*. CCR5 receptor is a member of a subclass of beta-chemokines, a family of integral membrane proteins. The gene encoding CCR5 is located on the short arm of chromosome 3. The natural chemokine ligands that bind to this receptor are CC chemokines, such as CCL3 (macrophage inflammatory protein 1a), CCL4 (macrophage inflammatory protein b), and CCL5

(regulator of growth, activation, secretion of T-cells). CCR5delta32 is a deletion of 32 base pairs, that leads to the decreased ability of the CCR5 protein expressed on T-lymphocytes and other immune cells to bind its ligands [2].

In 1997, researchers found that the homozygous deletion of 32 bp (bp — base pair) in the gene encoding the chemokine receptor CCR5 had a protective effect in HIV infection. It has been shown that some forms of HIV initially use CCR5 as a receptor to enter and infect host cells. The deletion in the CCR5 gene leads to the decreased ability of the HIV virus to enter T cells. While in the heterozygous state this mutation greatly reduces the likelihood of infection of cells with HIV, the homozygosity leads to a complete protection from HIV infection.

CCR5 is a protein receptor that is coupled with the G protein. CCR5 protein is expressed primarily by T cells, macrophages, dendritic cells and microglia cells [6]. It promotes trafficking of T-helper 1 lymphocytes to the inflamed synovium, where they accumulate and produce proinflammatory cytokines such as IL-2 and IFN- γ . In turn, this leads to the development of synovitis and joint destruction. Several CCR5 ligands including CCL3, CCL4, and CCL5, have been found in high concentrations in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis suggesting that, the selective accumulation of CCR5 + T-cells in the synovial fluid is likely to occur in response to the presence of these chemokines [8].

Consistent with this idea, it was noted that the number of CCR5 on the cell surface determines the intensity of T cell migration to the inflamed synovium and stimulation of CCL5. Indeed, the level of CCR5 expression can influence the proinflammatory effects of T cells in the synovial fluid, facilitating the accumulation and in-

crease their responsiveness to chemokines. It has been suggested that the number of CCR5 on the cell surface may be a predictor of disease activity [2].

In 1998, it was suggested that the CCR5delta32 variant might act as a protective factor against the development of rheumatoid arthritis (RA). Furthermore, Hinks et al. have shown that the CCR5delta32 gene variant is also associated with protection from developing JIA [9].

The CCR5 receptor takes part in the T1-response in different autoimmune diseases, and therefore, the presence of the CCR5delta32 gene variant may influence susceptibility to different diseases. The genetic studies, however, have been complicated by the fact that the distribution of CCR5 mutations in various populations has ethnic and racial differences [5]. This gene occurs in 20% of the White race. In the African-American population, the frequency is up to 6%, 7% in the Hispanic group, and less than 1% in Asians. Deletions in of CCR5 have not been reported among West Africans, Thais, Japanese and Koreans. The frequency of the CCR5delta32 variant in North Africa is 2% [14]. In Europe, the CCR5delta32 mutation in the heterozygous state occurs with a frequency of 5–14% [11]. It is more common in Northern Europe. In Central and Western Europe, the average frequency is 10%, while in the southern countries, such as Portugal and Greece, the frequency is 4–6%. The highest frequency in the world of CCR5delta32 variant was observed in coast-dwellers (33%, of which 3% — in the homozygous state). Among Russians and Ukrainians the frequency of this mutation is about 21%. [14]. The uneven distribution of CCR5delta32 in Europe appears to be associated with climatic and geographical factors. Early studies of Stephens et al. suggested that the CCR5delta32 variant arose either because of genetic drift or appeared suddenly. It has been speculated that this allele was favored by natural selection during the Black Plague of 1348, but further research has revealed that the gene did not protect against the Plague [1].

The predominance of CCR5-positive synovial mononuclear cells in patients with various types of arthritis suggests that CCR5 plays an important role in synovial inflammation. In children with juvenile idiopathic arthritis synovial T cells express higher levels of CCR5. The association with the CCR5delta32 variant was investigated in rheumatoid arthritis in adults with conflicting results. Homozygous for CCR5delta32 leads to the lack of expression of CCR5 on the cell surface. This allele was found to be associated with protection against rheumatoid arthritis in adults. In 2006, Prahalad S. with colleagues tested the hypothesis that genetic variations in CCR5 were associated with susceptibility to JIA. The results showed that two variants

(CCR5–1835T and CCR5delta32) of the gene encoding CCR5 were associated with juvenile idiopathic arthritis, especially in children with disease onset before the age of 6 years. The frequency CCR5delta32 was significantly lower in probands with early-onset juvenile idiopathic arthritis suggesting a protective effect [9].

The aim of the study performed by Lindner E. et al. (2007) was to assess whether the polymorphism of CCR5delta32 was associated with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in the Norwegian population. About 853 patients with rheumatoid arthritis, 524 patients with juvenile idiopathic arthritis and 658 controls were genotyped for the CCR5delta32 polymorphism. The frequency of CCR5delta32 allele was 11.5% in controls, 10.4% in patients with rheumatoid arthritis, and 9.7% in patients with juvenile idiopathic arthritis. These results did not show a relationship between CCR5delta32 variant and either rheumatoid arthritis or juvenile idiopathic arthritis in the Norwegian population [4].

Scheibel I. et al. (2008) studied the association between CCR5delta32 polymorphism and juvenile idiopathic arthritis, rheumatoid arthritis patients in patients from Brazil. This study included 203 patients with rheumatoid arthritis, 101 patients with juvenile idiopathic arthritis and 104 healthy controls. The Delta32 allele frequency was higher in patients with juvenile idiopathic arthritis (9.4%) as compared with controls (3.8%) and patients with rheumatoid arthritis (3.2%). Among patients with juvenile idiopathic arthritis, CCR5delta32 allele was observed in 4.1% of patients with oligoarthritis, in 11.2% of patients with polyarthritis (9.5% in RF-negative and 33.3% in RF-positive), and in 25% with systemic juvenile idiopathic arthritis. The results of this study suggest that at least in some types of juvenile idiopathic arthritis, in contrast with rheumatoid arthritis, CCR5delta32 not only does not have a protective effect, but may be a factor associated with more severe disease [13].

Given the conflicting results of the CCR5delta32 association studies in juvenile idiopathic arthritis published to date (i.e. protective role of CCR5delta32 in in one study [9], neutral effect in another [4], and a risk factor in the third study) [13]), Hinks et al. (2010) studied the relationship between the presence of the CCR5delta32 variant and juvenile idiopathic arthritis in the British population. CCR5delta32 was typed in 1054 patients with juvenile idiopathic arthritis and 3129 healthy controls. CCR5delta32 was significantly associated with protection against the development of juvenile idiopathic arthritis in the UK population. Interestingly, the most pronounced protective effect was observed in the group of RF-positive polyarthritis group, although no significant differences were observed between the sub-

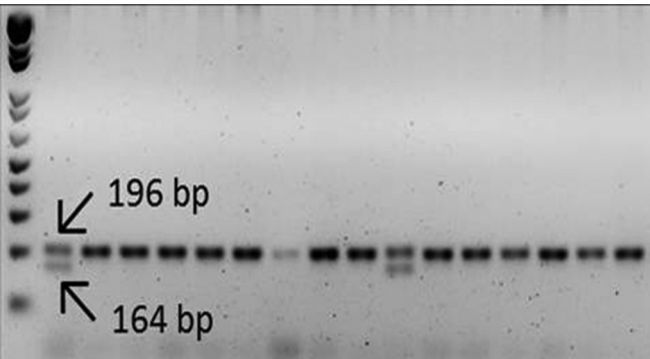


Fig. 1. Gel documentation of the results of PCR with primers

types. Meta-analysis of previously published studies had confirmed the protective CCR5delta32 connection with JIA. The CCR5delta32 may influence the number of CCR5 receptors expressed on the surface of T cells, and, in turn, the level of CCR5 expression can influence the migration of inflammatory cells to the synovial membrane, and thus can have an impact on the susceptibility to juvenile idiopathic arthritis [3].

The aim of our study was to evaluate the protective role of CCR5delta32 mutation in groups of children of other ethnic origin suffering from systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA).

MATERIALS AND METHODS

We analyzed 234 DNA samples obtained from patients with systemic JIA. 210 DNA samples were provided for this study by the tertiary Pediatric Rheumatology Center at the Cincinnati Children's Hospital Medical Center (Ohio, USA). Of 234 patients in this cohort, 175 were Caucasian American, 20 — Hispanic or Latino, 12 — African American, 1 — American Indian, 1 — Asian, and 1 — multi-racial. Additional 24 samples in the form of blood dried on filter paper

were collected in Clinic of Pediatrics № 3 at the St. Petersburg Pediatric Medical Academy. DNA was isolated using a QIAamp Mini Kit (QIAGEN) in accordance with the manufacturer's instructions. The diagnosis was established according to the ILAR criteria; all patients were informed and consented to participate in the study. Of 259 SJIA patients included in this study, in 25 patients the course of SJIA was complicated by macrophage activation syndrome.

The CCR5 delta32 deletion was identified using the polymerase chain reaction (PCR) with the following primers: CCR5-D32-F: 5`CTTCATTACACCTG-CAGTC3`, CCR5-D32-R: 5`TGAAGATAAGCCT-CACAGCC3`. The PCR reaction was performed under the following conditions: 95°-5'x1; 95°-15'' → 55°-15'' → 72°-60''x40; 72°-10'x1 → 4° — ∞, and the products of the reaction were separated in 2% agarose gel within 1.5 hours. The gel documentation was read using a Gel Doc XR Plus (Bio-Rad, USA) (Figure 1).

To statistical analysis of the obtained data included methods of statistical description, as well as methods of verification of statistical hypotheses. The results are presented in Table 3.

In this study, the frequency of heterozygous forms of CCR5delta32 in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis was 16%. At the same time, the mutation CCR5delta32 was not found among Hispanics, or African Americans, most likely due to the small number of patients (20 and 12, respectively) and a low prevalence of this mutation in these ethnic groups. Among the Caucasian American patients of the European origin, the prevalence of heterozygotes for the CCR5 delta32 was 16%, while in patients from Russia it was 21%. The prevalence of heterozygotes CCR5delta32 among SJIA patients with MAS history was 17%. No patients with homozygous deletions of the chemokine receptor

Table 3

Results of own researches

	Total of patients	CCR5/ CCR5	CCR5/ CCR5delta32	CCR5delta32/ CCR5delta32
Caucasian American	175	147	28	0
Russian	24	19	5	0
Hispanic or Latino	20	20	0	0
African American	12	12	0	0
American Indian	1	1	0	0
Asian	1	1	0	0
Multiracial	1	1	0	0

CCR5 gene (CCR5delta32/CCR5delta32) were identified in this study.

CONCLUSIONS

It has been suggested that the varying frequencies of certain of MHC alleles and the *CCR5delta32* variant in different ethnic groups is one of the reasons for unequal incidence of juvenile idiopathic arthritis in different populations. However, the published data on the effect of deletions in the chemokine receptor CCR5 gene on susceptibility to JIA are quite contradictory.

Results of our study showed no differences between the frequency of the *CCR5delta32* variant in patients with the systemic form of JIA (including patients with or without MAS) and in the general population.

Our results do not support the idea that the CCR5delta32 variant may have a protective effect on the susceptibility to sJIA. The lack of association between SJIA and the CCR5delta32 variant that may dampen the IFN-induced Th1 responses, is also consistent with the idea that the role of Th1 cells in this type of arthritis may be limited [15]. This specific problem requires further study.

Acknowledgements: This study was supported by National Institutes of Health Grant 5UH1 HL03679-04.

REFERENCES

1. Cohn S.K., Weaver J.R., Weaver L.T. The Black Death and AIDS: CCR5-32 in genetics and history. *J. Med.* 2006; 99: 497–503.
2. Hinks A., Martin P., Flynn E. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes and Immunity.* 2010; 11: 584–89.
3. Hinks A., Martin P., Flynn E. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2010; 11 (7): 584–89.
4. Lindner E., Nordang G.B., Melun E. Lack of association between the chemokine receptor 5 polymorphism CCR5delta32 in rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *BMC Med Genet.* 2007: 8–33.
5. Novembre J., Galvani A.P., Slatkin M. The Geographic Spread of the CCR5 D32 HIV-Resistance Allele. *PLoS Biology.* 2005; 3: 339.
6. Ødum N., Bregenholt S., Eriksen K.W. The CC-chemokine receptor 5 (CCR5) is a marker of, but not essential for the development of human Th1. *Tissue Antigens.* 1999; 54: 572–77.
7. Pokorny V., McQueen F., Yeoman S. Evidence for negative association of the chemokine receptor CCR5 d32 polymorphism with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum.* 2005; 64: 487–90.
8. Prahalad S. Negative association between the chemokine receptor CCR5-Δ32 polymorphism and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Genes Immun.* 2006; 7 (3): 264–68.
9. Prahalad S., Bohnsack J.F., Jorde L.B. Association of two functional polymorphisms in the CCR5 gene with juvenile rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2006; 7 (6): 468–75.
10. Prakken B., Albani S., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011 Jun 18; 377 (9783): 2138–49.
11. Ramanan A.V., Grom A.A. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology.* 2005; 44: 1350–1353.
12. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007: 767–78.
13. Scheibel I., Veit T., Neves A.G., Souza L., Prezzi S., Machado S., Kohem C., Icarelli M., Xavier R., Brenol J.C., Chies J.A. Differential CCR5Delta32 allelic frequencies in juvenile idiopathic arthritis subtypes: evidence for different regulatory roles of CCR5 in rheumatological diseases. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37 (1): 13–7.
14. Seisdedos F.A., Parmentier M. Genetics of resistance to HIV infection: Role of co-receptors and co-receptor ligands. *Seminars in Immunology.* 2006; 18: 387–403.
15. Sikora et al. Markedly Low-Level of Interferon-Induced Gene Expression Distinguishes Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Synovium From other JIA subtypes. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3799–808.

ГИПОТЕЗА О ПРОТЕКТИВНОЙ РОЛИ МУТАЦИИ CCR5DELTA32 ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Федорова Е. В., Егоров А. С., Аммосова Т., Аврусин С. Л., Сантимов А. В., Костик М. М., Дубко М. Ф., Калашникова О. В., Масалова В. В., Лихачева Т. С., Снегирева Л. С., Гром А. А., Нехаев С., Часнык В. Г.

◆ **Resume.** Предполагается, что неодинаковая распространенность в различных этнических группах HLA-генотипа и мутации CCR5delta32, приводящей к нарушению адгезивных свойств кодируемого белка CCR5, является одной из причин неодинаковой распространенности ювенильного ревматоидного артрита в различных популяциях. Предпосылками к тому, что мутация CCR5delta32 может иметь значение в определении подверженности к этому заболеванию, явились наблюдения, показавшие, что делеционный полиморфизм CCR5 кроме этнической специфичности обнаруживает также популяционное и географическое разнообразие. Но сообщения о роли делеции гена хемокинового рецептора CCR5 в восприимчивости к ЮИА достаточно противоречивы. Было проанализировано 234 образца ДНК

пациентов с системными формами ЮИА. Диагноз был установлен в соответствии с критериями ILAR. ДНК была выделена с использованием QIAamp Mini Kit (QIAGEN) в соответствии с прилагаемым протоколом. Наши результаты не выявили различия в наличии мутации у пациентов с системным ЮИА, у пациентов с системным ЮИА, осложненным синдромом макрофагальной активации, и в популяции в целом. Наши результаты не позволяют считать доказанной протективную роль мутации CCR5delta32 относительно

с ЮРА, что может быть обусловлено возможной взаимосвязью с HLA-генотипом либо с прочими факторами, ассоциированными с этнической принадлежностью. Вместе с тем, это может быть расценено, как дополнительное свидетельство целесообразности выделения системного ЮРА в качестве самостоятельного заболевания.

◆ **Key words:** системный ювенильный идиопатический артрит; мутации; CCR5delta32; этничность.

◆ Информация об авторах

Федорова Елена Владимировна — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: detymedic@mail.ru.

Егоров Андрей Сергеевич — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: egorov.doc@gmail.com.

Аммосова Татьяна — канд. мед. наук, научный сотрудник, Центр серповидноклеточной анемии. Университет Говарда. 2400 Sixth St NW, Washington, DC 20059, USA. E-mail: tatiana.ammosova@howard.edu.

Аврусин Сергей Львович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Сантимов Андрей Вячеславович — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: a.santimoff@gmail.com.

Костик Михаил Михайлович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: mikhaill.kostik@gmail.com.

Дубко Маргарита Федоровна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: andrq@rambler.ru.

Калашникова Ольга Валерьевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: koira7@yandex.ru.

Масалова Вера Васильевна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Лихачева Татьяна Серафимовна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tatianasl@list.ru.

Снегирева Людмила Степановна — врач-ревматолог, пед. отделение № 3. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Fedorova Elena Vladimirovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: detymedic@mail.ru.

Egorov Andrey Sergeyevich — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: egorov.doc@gmail.com.

Ammosova Tatyana — PhD, Assistant Research Professor, Howard University, College of Medicine. 2400 Sixth St NW, Washington, DC 20059, USA. E-mail: tatiana.ammosova@howard.edu.

Avrusin Sergey Lvovich — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Santimov Andrey Vyacheslavovich — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: a.santimoff@gmail.com.

Kostik Mikhail Mikhaylovich — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: mikhaill.kostik@gmail.com.

Dubko Margarita Fedorovna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: andrq@rambler.ru.

Kalashnikova Olga Valeryevna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: koira7@yandex.ru.

Masalova Vera Vasilyevna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Likhacheva Tatyana Serafimovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: tatianasl@list.ru.

Snegireva Ludmila Stepanovna — MD, Department of Pediatrics N 3. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Гром Алексей Алексеевич — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии. Детский госпиталь Цинциннати. 3333 Бурнет авеню, Цинциннати, Огайо 45229-3026, США. E-mail: Alexei.grom@cchmc.org.

Нехай Сергей — канд. физ. наук, доцент, Центр серповидно-клеточной анемии. Университет Говарда. 2400 Sixth St NW, Washington, DC 20059, USA. E-mail: snekhai@howard.edu.

Часнык Вячеслав Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

Grom Alexey Alekseevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. 3333 Burnet Avenue, Cincinnati, Ohio 45229-3026, USA. E-mail: Alexei.grom@cchmc.org.

Nekhai Sergei — Ph.D., Director, RCMI Proteomics Core Facility, Associate Professor, Center for Sickle Cell Disease. Howard University, College of Medicine. 2400 Sixth St NW, Washington, DC 20059, USA. E-mail: snekhai@howard.edu.

Chasnyk Vyacheslav Grigoryevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.

OUTCOMES OF TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS RELATED UVEITIS WITH TNF-ALPHA INHIBITORS

© E.V. Gaidar¹, M.M. Kostik¹, L.C. Snegireva¹, M.F. Dubko¹, V.V. Masalova¹, E.D. Serogodskaya¹, A.S. Macievska², A. Hynes³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

² Dr. Solomatina acu rehabilitācijas un redzes korekcijas centrs, Riga, Latvia;

³ Eye Care Physicians and Surgeons, Winchester, VA, USA

Resume. The aim of the study was to evaluate the efficacy of two anti-TNF-alpha biological agents: Adalimumab (humanized monoclonal anti-TNF-alpha antibody) and Infliximab (chimeric monoclonal antibody that binds both circulating and membrane-bound TNF-alpha receptors) in treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis related uveitis. 37 children (73% girls) with uveitis associated with aggressive forms of JIA who failed Methotrexate and topical treatment; Methotrexate and other immunosuppressive agents and systemic corticosteroids were included in the study. The age of patients at the beginning of biological therapies ranged 5–17 years. In ADA group the remission was observed in 61% of cases, in 18% we saw the reduction of flare-ups and in 14% of children we registered exacerbation of the disease which was caused in most cases by discontinuation of non-biological drug. In INF group we observed remission in 78% of the cases, no improvement in 22%. The speed of remission in JIA associated uveitis treated with ADA and INF depended on the severity of uveitis, the time between the beginning of the disease and administration of immunosuppressive therapy. Early administration of anti-TNF-alpha agents, when there is no results from standard immunosuppressive therapy, allowed us to achieve remission in a shorter period of time and also allowed as to decrease the severity of complications of uveitis, as well as reduce the side effects of immunosuppressive therapy, especially of corticosteroids. This study needs to be continued to enroll more patients and to increase the follow-up time to evaluate the long-term efficacy and safety of anti-TNF-alpha agents in JIA associated uveitis.

Key words: uveitis; juvenile idiopathic arthritis; inhibitors of TNF- α .

INTRODUCTION

As it is known uveitis is the inflammation of the uvea by definition, but for a rather long time the term “uveitis” was used to identify inflammation in any part of the eye (retinitis, chorioretinitis, scleritis, episcleritis) [1]. According to some authors [12] one of the most common causes of uveitis in childhood is Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). The incidence of eye involvement in JIA can be as high as 10–20% [3, 10, 11]. Oligoarthritis which contributes to 40–60% of all JIA cases is the most common pathology type associated with uveitis. Oligoarthritis is known to be more common among girls (ratio M:F=1:5) with the most common age of manifestation being around 2 years of age [6]. The second peak of the disease manifestation is during the puberty [7]. Young girls (<4 years of age) with oligoarthritis and antinuclear antibodies (ANA+) are at highest risk of developing chronic asymptomatic, nongranulomatous anterior uveitis. Patients with JIA associated uveitis are usually asymptomatic at early stages. In 20–30% of cases uveitis may occur a few years before joint manifestation. As the result of those two factors we often see the delay in the treatment or not adequate treatment [4]. As the sequela of this chain 30–40% of cases develop irreversible sight-threatening complications [5, 13, 16]. As the result of poor control of inflammation during the beginning of the disease,

the complex surgical intervention is necessary to restore sight in older age [2, 8]. On the other hand early and aggressive treatment of JIA associated uveitis can help better control inflammation and can help to eliminate inflammation before development of irreversible ophthalmic pathology [9, 14, 15].

The goal of the study was to evaluate the efficacy of two anti-TNF-alpha biological agents: Adalimumab (ADA, humanized monoclonal anti-TNF-alpha antibody) and Infliximab (INF, chimeric monoclonal antibody that binds both circulating and membrane-bound TNF-alpha receptors) in the treatment of Juvenile idiopathic

MATERIALS AND METHODS

Thirty-seven children (73% of them girls) with aggressive forms of JIA with uveitis who failed Methotrexate and other immunosuppressive agents including systemic corticosteroids were enrolled in the study. In 8 children uveitis was in remission at the beginning of anti-TNF-alpha treatment, in others previous programs of systemic and topical treatment were ineffective. The age of the patients at the beginning of anti-TNF-alpha treatment ranged from 5 to 17 years. All patients were divided into two groups: one group (28 patients) was receiving ADA, and the other group (9 patients) was receiving INF. ADA was prescribed at

Table 1

Frequency of JIA subtypes in groups ($P > 0.30$)

Type of arthritis	ADA (n = 28)	INF (n = 9)
Oligoarticular, n (%)	20 (71.4)	5 (55.5)
Polyarticular, n (%)	7 (25.0)	4 (44.5)
Psoriatic arthritis, n (%)	1 (3.6)	0 (0.0)

the dose of 40mg sq every 2 weeks. INF was used intravenously 5–6 mg/kg at week 0–2–6 and after it every 8 weeks. Duration of treatment was 3–48 months. In the first group (ADA) there were 67.9% of girls in the second group (INF) — 88.9% ($p = 0.39$). The difference in number of subtypes of JIA between groups was not significant (tab. 1).

Both biological anti-TNF-alpha medications were used in combination with other therapy. The frequency of administration of non-biologics was the same in both groups (tab. 2).

The efficacy of treatment was assessed by reduction of flare-ups and by the reduction of activity of uveitis.

RESULTS

In ADA group the remission was observed in 61% of cases, reduction of number of flare-ups was registered in 18% and in 14% of children we saw worsening of the disease which was caused in most of the cases by discontinuation of non-biological drug. In 3.5% of cases after 29 months of treatment we needed to increase the dose or frequency of administration of the drug to achieve remission of arthritis and uveitis. In 3.5% treatment of JIA associated uveitis with ADA was ineffective.

In INF group we observed remission in 78% of the cases, no improvement in 22% of cases.

In the ADA group the average follow up period was 10 months (range 3–48 months). Six patients were treated with biologics prior to enrollment in the study: one child received INF and Abatacept, one child received Abatacept and three children were treated with INF alone. One child was on Etanercept. The treatment was ceased in all 6 children due to absence of efficacy. The child who was on Etanercept for arthritis developed the first episode of uveitis.

Six patients in ADA group had remission of uveitis at the beginning of anti-TNF-alpha treatment. During the 6 month period of follow-up we didn't register any flare-ups of uveitis in these patients.

The length of uveitis in ADA group ranged from 9 months to 10 years before starting ADA. Twenty two of 28 children in the ADA group had a clinical picture of iridocyclitis, 5 patients had a clinical picture of panuveitis, and one had a peripheral uveitis. Twenty one children had bilateral involvement and only 7 had unilateral uveitis. After administration of ADA 17 patients had a complete remission, 5 patients decreased the frequency of flare-ups, 3 had recurrence of uveitis after Methotrexate was abandoned. One patient had a flare-up of uveitis after ADA was ceased due to mononucleosis. In one patient after 29 months of treatment due to ongoing flare-ups the dose was increased to 80 mg for 4 months without any improvement, but after the increasing of frequency of drug injection to Qweek for 4 months a remission was achieved in 2 weeks and after 4 months of this treatment we were able to return to the regular protocol. In one patient we didn't achieve any improvement of chronic uveitis and arthritis. Therefore, ADA was ceased after 6 months and the child was switched to another drug.

Depending on the severity, we observed remission of uveitis in 0.5–4 months from the starting injection of ADA. After we added ADA topical Prednisone was tapered within 1.5–3 months and none of the patients required regional injections of steroids. Topical NSAIDs were stopped within 8 months after initiation of treatment with ADA.

Therapy with ADA gave us the chance to cease non-biological immunosuppressive agents, which was important especially in children who were receiving simultaneously 2 non-biological agents. Cyclosporine A was ceased in 3 cases: on week 2, month 5 and month 39 after starting ADA. No exacerbations of uveitis were revealed after cessation till the end of follow-up period.

In ADA group 17 patients achieved a stable remission of arthritis, 7 children with severe arthritis had improvement and 2 children had flare-ups of arthritis after Methotrexate had been ceased and 1 patient had ongoing exacerbation of arthritis.

Table 2

Frequency of non-biologics used in combination with biologics in groups ($P > 0.70$)

Non biologics	ADA (28)	INF (n = 9)
Methotrexate	21 (75.0)	7 (77.8)
Leflunomide	1 (3.6)	0 (0.0)
Methotrexate and Cyclosporine A	6 (21.4)	2 (22.2)

In 9 patients enrolled in the INF group the average follow up time was 12 months (range 3–24 months).

Duration of uveitis before the beginning of treatment with INF was 9–14 years. Iridocyclitis was revealed in 66.6% of children of INF group, 33.3% of them had panuveitis. Bilateral involvement was obvious in 66.7% of cases. The range of severity of the disease was the same as in the ADA group.

In INF group we saw the remission in 78% of the cases. In one patient treatment was declared inefficient due to ongoing arthritis after 6 months of therapy. Two patients had active chronic uveitis and arthritis and we were to switch to ADA. Two children started INF while uveitis was in remission and stayed in remission for 6 months while they were under our care. Four patients had a total remission of arthritis, 2 — arthritis improvement, 2 had reactivation of arthritis after Methotrexate was discontinued and 1 had exacerbation of arthritis despite the therapy.

DISCUSSION/CONCLUSIONS

Our experience shows that switching to ADA in therapies of JIA associated uveitis in cases when the disease is resistant to treatment with common combination of different immunosuppressive agents, was effective in most cases. In 27 of 28 children of ADA group we registered improvement, remission or ongoing remission of uveitis. Of 9 children with JIA-associated uveitis in whom previous standard immunosuppressive therapies with different agents had no effect and which were enrolled in the INF group, switching to treatment with INF caused improvement in 7 cases. We did not see any major difference in the efficacy of treatment of JIA-associated uveitis in children with ADA or INF.

Our experience in ADA treatment of uveitis shows good result in control of uveitis independent from the severity of the disease and despite it was used as a first-, second- or third-line agent among the biologics. We observed improvement of uveitis in 5 children who failed treatment with INF and Abatacept prior to administration of ADA.

The speed of remission in patients with JIA associated uveitis treated with ADA and INF depends on the severity of uveitis, the time between the beginning of the disease and administration of immunosuppressive therapy. Early administration of anti-TNF-alpha agents, when we don't see positive results of the standard immunosuppressive therapies, allow us to achieve remission in a shorter period of time and also allow us to decrease the rate and the severity of complications of uveitis, as well as reduce the side effects of immunosuppressive therapy, especially of corticosteroids. This study needs to be continued to enroll more patients

and to increase the follow-up time to evaluate the long-term efficacy and safety of anti-TNF-alpha agents in JIA associated uveitis.

REFERENCES

1. Moshetova L.K., Ermakova N.A. Oftal'mologiya: natsional'noe rukovodstvo [Ophthalmology: the national guide]. M.: GEOTAR-Media; 2013.
2. Acevedo S., Quinones K., Rao V., et al. Cataract surgery in children with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2008; 48 (2): 1–7.
3. Boone M.I., Moore T.L., Cruz O.A. Screening for uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998; 35 (1): 41–3.
4. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th edition. Saunders; 2010.
5. Ceisler E.J., Foster C.S. Juvenile rheumatoid arthritis and uveitis: minimizing the blinding complications. *Int Ophthalmol Clin.* 1996; 36 (1): 91–107.
6. Gallagher K.T., Bernstein B. Juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11 (5): 372–76.
7. Hoeve M., Kalinina Ayuso V., Schalijs-Delfos N.E., Los L.I., Rothova A., de Boer J.H. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96 (6): 852–56.
8. Holland G.N. Intraocular lens implantation in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis: an unresolved management issue. *Am J Ophthalmol.* 1996; 122 (2): 255–57.
9. Imrie F.R., Dick A.D. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007; 18 (6): 481–86.
10. Kesen M.R., Setlur V., Goldstein D.A. Juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2008; 48 (3): 21–38.
11. Kotaniemi K., Kaipiainen-Seppanen O., Savolainen A., et al. A population-based study on uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17 (1): 119–22.
12. Päivönsalo-Hietanen T., Tuominen J., Saari K.M. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* Feb 2000; 78 (1): 84–8.
13. Qian Y., Acharya N.R. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21 (6): 468–72.
14. Shetty A.K., Zganjar B.E., Ellis G.S. Jr., et al. Low-dose methotrexate in the treatment of associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47 (3): 339–44.
15. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P., et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic

anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (3): 339–44.

16. Yu E.N., Meniconi M.E., Tufail F., et al. Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy in patients with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic arthritis-associated chronic iridocyclitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005; 13 (5): 353–60.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ УВЕИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, ИНГИБИТОРАМИ ФНО-АЛЬФА

*Гайдар Е. В., Костик М. М., Снегирева Л. С., Дубко М. Ф.,
Масалова В. В., Серогодская Е. Д., Мацевская А. С.,
Хайнес А.*

◆ **Resume.** Проанализирована эффективность применения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) двумя препаратами, блокирующими фактор некроза опухолей-α (ФНОα), – адалимумаб (АДА) и инфликсимаб (ИНФ) у детей, страдающих увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), резистентным к комбинированной терапии метотрексатом с топическими стероидами, а также к комбинации метотрексата с другими небиологическими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами (БМПП) и системными кортикостероидами. В исследование включено 37 детей (73 % девочки). Возраст пациентов составил от 5 до 17 лет на момент начала ГИБТ. При применении АДА стойкая ремиссия увеита наступила в 61 % случаев, в 18 % снизилась частота рецидивов, у 14 % детей зарегистрированы обострения заболевания, которые, как правило, были связаны с отменой сопутствующей цитостатической терапии. На терапии ИНФ у 78 % детей зарегистрирована стойкая ремиссия, у 22 % детей лечение оказалось неэффективным. Сроки наступления ремиссии увеита на фоне терапии АДА, ИНФ зависят от тяжести поражения глаз, сроков назначения иммуносупрессивной терапии. Раннее назначение терапии ГИБТ при отсутствии эффекта от стандартной терапии небиологическими БМПП позволяет достичь ремиссии в более короткие сроки, а также уменьшить частоту и степень выраженности осложнений, обусловленных как самим воспалительным процессом, так и побочными эффектами лекарственных препаратов, в частности кортикостероидов. Данное исследование требует продолжения в части увеличения численности выборки и продолжительности периода наблюдения для оценки долгосрочной эффективности и безопасности применения блокаторов ФНО-α в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов.

◆ **Key words:** увеит; ювенильный идиопатический артрит; блокаторы фактора некроза опухолей-альфа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мошетьева Л.К., Ермакова Н.А. Офтальмология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Acevedo S., Quinones K., Rao V., et al. Cataract surgery in children with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2008; 48 (2): 1–7.
3. Boone M.I., Moore T.L., Cruz O.A. Screening for uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998; 35 (1): 41–3.
4. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th edition. Saunders; 2010.
5. Ceisler E.J., Foster C.S. Juvenile rheumatoid arthritis and uveitis: minimizing the blinding complications. *Int Ophthalmol Clin.* 1996; 36 (1): 91–107.
6. Gallagher K.T., Bernstein B. Juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11 (5): 372–76.
7. Hoeve M., Kalinina Ayuso V., Schalijs-Delfos N.E., Los L.I., Rothova A., de Boer J.H. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96 (6): 852–56.
8. Holland G.N. Intraocular lens implantation in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis: an unresolved management issue. *Am J Ophthalmol.* 1996; 122 (2): 255–57.
9. Imrie F.R., Dick A.D. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007; 18 (6): 481–86.
10. Kesen M.R., Setlur V., Goldstein D.A. Juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2008; 48 (3): 21–38.
11. Kotaniemi K., Kaipainen-Seppanen O., Savolainen A., et al. A population-based study on uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17 (1): 119–22.
12. Päivönsalo-Hietanen T., Tuominen J., Saari K.M. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* Feb 2000; 78 (1): 84–8.
13. Qian Y., Acharya N.R. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21 (6): 468–72.
14. Shetty A.K., Zganjar B.E., Ellis G.S. Jr., et al. Low-dose methotrexate in the treatment of associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (3): 339–44.
15. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P., et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (3): 339–44.
16. Yu E.N., Meniconi M.E., Tufail F., et al. Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy in patients with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic

ic arthritis-associated chronic iridocyclitis. Ocul Immunol Inflamm. 2005; 13 (5): 353–60.

◆ Информация об авторах

Гайдар Екатерина Владимировна — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: gaidare85@gmail.com.

Костик Михаил Михайлович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: mikhail.kostik@gmail.com.

Снегирева Людмила Степановна — врач-ревматолог, пед. отделение № 3. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Дубко Маргарита Федоровна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: andrq@rambler.ru.

Масалова Вера Васильевна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Серогодская Елена Дмитриевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра офтальмологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: edserogod@yandex.ru.

Мациевская Аида Сиррадзидиновна — офтальмолог. Клиника лазерной хирургии доктора Соломатина. Рига, Элизабетес, 75, Латвия. E-mail: aidajed@inbox.lv.

Хайнес Алла — MD, офтальмолог. Центр глазной терапии и хирургии. 158 Front Royal Pike Suite 303, Winchester 22602, VA, USA. E-mail: rozalat@hotmail.com.

Gaidar Ekaterina Vladimirovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: gaidare85@gmail.com.

Kostik Mikhail Mikhaylovich — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: mikhail.kostik@gmail.com.

Snegireva Ludmila Stepanovna — MD, Department of Pediatrics N 3. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Dubko Margarita Fedorovna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: andrq@rambler.ru.

Masalova Vera Vasilyevna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Serogodskaya Elena Dmitrievna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Ophthalmology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: edserogod@yandex.ru.

Macijevska Aida Sirradzidinovna — ophthalmologist, Dr. Solomatin EYE Surgery Center. 75, Elizabetes, Riga, Latvia. E-mail: aidajed@inbox.lv.

Hynes Alla — MD, ophthalmologist, Eye Care Physicians and Surgeons, Winchester, VA, USA. 158 Front Royal Pike Suite 303, Winchester 22602, VA, USA. E-mail: rozalat@hotmail.com.

PREVALENCE OF THE CCR5 DELTA32 MUTATION IN THE TUNDRA NENETS OF YAMAL

© T.Ammosova¹, A.S. Egorov², E.V. Fedorova², S. L. Avrusin², A.V. Santimov², S. Nekhai¹

¹Howard University, Washington, USA;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Resume. CCR5 delta 32 is a genetic variant of CCR5 – deletion mutation of a gene that has a specific impact on the adhesive function of T cells. It is believed that this mutation arose approximately two and a half thousand years ago and eventually spread in Europe. It has been hypothesized that this allele was favored by natural selection during the Black Death. In the heterozygotes, this mutation strongly reduces the chance of HIV infection. In the homozygotes, it completely protects against HIV infection. CCR5 delta32 mutation in the heterozygous state occurs in Europe with a frequency of 5–14 %. The incidence of CCR5 delta32 outside of Europe is very low, and in many non-European ethnic groups it is completely absent. The prevalence of this mutation in the population of the Nenets has not previously been investigated. It was assumed to have a lower frequency than in Europeans. We carried out an investigation with 54 blood samples of Nenets living in Yamalo-Nenets Autonomous District. DNA was extracted with QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) according to the manufacturer protocol. To identify the CCR5 delta32 deletion polymerase chain reaction was conducted using primers: CCR5-D32-F: 5'CTTCATTACCTGCAGTC3', CCR5-D32-R: 5'TGAAGATAAGCCTCACAGCC3' under the following conditions: 95°-5'x1; 95°-15"→55°-15"→72°-60"x40; 72°-10"x1→4°-∞. Products of the reaction were separated in 2 % aga-rose gel for 1.5 hours. Gel documentation was performed using a Gel Doc XR Plus (Bio-Rad, USA). The prevalence of CCR5 delta32 mutation in Nenets was found to be 9.3 %. This was a higher than expected frequency, and it corresponds to the average prevalence of CCR5 delta32 mutation in Europe. Our finding suggests possible European origin of the Nenets.

Key words: CCR5 delta32; Nenets; ethnic groups.

INTRODUCTION

CCR5 delta 32 is a genetic variant of CCR5 receptor with 32 nucleotides deletion that affects its ligands binding. CCR5 is recognized as a number of cytokines including RANTES, MIP-1α and MIP-1β. These cytokines are expressed by immune cells, including NK-cells, T-lymphocytes, macrophages, and play a crucial role in the migration and activation of immune cells. Thus, any change in the sequence of the CCR5 gene or its expression can be associated with a dysfunction of the immune system and the development of autoimmune diseases [3]. CCR5 delta 32 mutation reduces number of CCR5 receptors on the surface of T lymphocytes. The CCR5 expression levels influence migration of inflammatory cells into the synovium and, as a result, the susceptibility to juvenile idiopathic arthritis [4]. In the heterozygotes this mutation significantly reduces HIV infection and in the homozygotes it fully protects against HIV infection [12]. Meta-analysis data indicated that CCR5 delta32 polymorphism might act as a protective factor in type 1 diabetes development, and as a risk factor for Kawasaki disease and Behcet's disease [5, 10].

Coalescence theory analysis of modern haplotype genealogy placed the origin of the CCR5 delta32-containing ancestral haplotype at about 700 years ago, with an estimated range of 275–1875 years [11] in one study and 700–3500 years ago in the other study [8], and eventually spread to Europe. Analysis of all available data

on CCR5 delta32 frequencies in the Old World allowed for construction of a geographical gene map to analyze possible correlations between allele frequencies and eight climatic-geographic parameters [6]. A strong positive correlation was found between the allele frequency and latitude, a strong negative correlation with annual radiation balance, and a weaker negative correlation with longitude. Exclusion of latitude reduced the negative correlation between the allele frequency and annual radiation balance, but it still remained large and significant. The existence of correlations between the cline of CCR5 delta32 frequencies and climatic-geographic parameters suggest for an effect of either natural environmental factors or large-scale population movements on the distribution of this allele [6].

Distribution of CCR5 gene mutations in populations has distinct ethnic and racial features. The geographic cline of CCR5 delta32 frequencies and its recent emergence are consistent with a historic strong selective event such as an epidemic of a pathogen similar to HIV-1 that utilizes CCR5 therefore driving its frequency upward in ancestral Caucasian populations (Table 1) [11].

Frequency of CCR5 delta 32 allele in 16 European populations was found to form a gradient from north to south with the highest frequency of the allele in Denmark and lowest in Corsica [7]. Prevalence of CCR5 delta 32 outside of Europe is extremely low and in many non-European ethnic groups it is completely absent [9].

Table 1

Frequency of the CCR5 delta32 allele in populations, ranked in descending order of delta 32 frequency

Ethnic Group	No. of Individuals	Allele Frequency	SD
Swedish	131	0.137	0.021
Russian	50	0.136	0.034
Estonian	158	0.133	0.019
Polish	30	0.133	0.044
Slovakian	30	0.133	0.044
Tatar	50	0.120	0.032
Australian	395	0.118	0.011
British	422	0.117	0.011
Irish	31	0.113	0.040
German	208	0.108	0.015
Czech	161	0.102	0.017
Spanish	56	0.098	0.028
Ashkenazi	503	0.097	0.009
Finn	195	0.091	0.015
French	230	0.089	0.013
Austrian	36	0.089	0.033
Danish	24	0.083	0.040
Albanian	73	0.082	0.023
Slovenian	110	0.077	0.018
Turkish	40	0.063	0.027
Italian	172	0.055	0.012
Azerbaijani	40	0.050	0.024
Bulgarian	29	0.045	0.027
Greek	160	0.044	0.011
Uzbek	29	0.034	0.024
Bulgarian Gypsy	47	0.032	0.018
Kazakh	50	0.030	0.017
Mexican	42	0.024	0.017
Uigur	45	0.022	0.016
Tuvinian	50	0.020	0.014
Georgian	50	0.00	0.00
Lebanese	51	0.00	0.00
Saudi	100	0.00	0.00
Cheyenne	100	0.00	0.00
Pima Indian	78	0.00	0.00
Pueblo Indian	100	0.00	0.00
Korean	50	0.00	0.00
Chinese	40	0.00	0.00

Distribution of allele frequencies of CCR5 delta 32 in Russia shows clinal variability from the north to the southeast, with the highest frequency in Pomors (Figure 1) [1]. Deletion of 32 base pairs of the C–C chemokine receptor type 5 was not detected in Yakut [2]. The prevalence of the CCR 5 delta 32 mutations in other ethnic groups of the Far North of Russia has not been previously determined.

OBJECTIVE

To determine the prevalence of the CCR5 delta 32 mutation in the population of the Nenets. Based on the previously conducted studies, prevalence of CCR5 delta 32 mutation was expected to be significantly lower than in Europeans populations.



Fig. 1. Decreasing prevalence of CCR5-delta32 mutation in Russian population [1]. Sign “Seyaha” indicates the position of sampling of material

MATERIALS AND METHODS

The materials for the study were 54 blood samples (dried on filter paper) of Tundra Nenets children living in boarding Seyaha village, Yamal-Nenets Autonomous District.

DNA was isolated using QIAamp Mini Kit (QIAGEN) according to the attached protocol. To identify deletions CCR5 delta32 used polymerase chain reaction with the flanking primers: CCR5-D32-F: 5'CTTCATTACACCTGCAGTC3', CCR5-D32-R: 5'TGAAGATAAGCCTCACAGCC3' under the following conditions 95°-5'x1; [95°-15»→55°-15»→72°-60»]x40; 72°-10'x1→4°-∞; products of the reaction were separated on 2% agarose gels for 1.5 hours; gel documentation was carried out using a Gel Doc XR Plus (Bio-Rad). As a result of PCR amplification are produced two fragments 196 bp — wild type and 164 bp — delta32 mutation (Figure 2).

RESULTS

CCR5 delta 32 mutation in heterozygous form was detected in 5 children, and homozygous mutations were not found at all. Therefore we found the prevalence of heterozygous form of CCR5 delta 32 mutation in Nenets population to be 9.3%.

DISCUSSION/CONCLUSION

Prevalence of CCR5 delta32 mutation was expected to be significantly lower than among Europeans. However, the prevalence of the studied allele among Nenets living in the Yamal-Nenets Autonomous District, was close to the average prevalence among Europeans.

Nenets belong to the so-called “Samoyed” people (corrupted self-reference *Saamoa*) which is the same as *Saami* (formerly Lapps or Lapons) in Finland (*Suomi* — the Finnish name for Finland), or transliterated into English *Samodi*.

Saamoa speak the Samoyedic language which is a branch of the Uralic language family and it is known they moved from farther south in Siberia to the northernmost part of what later became Russia before the 12th century [12].

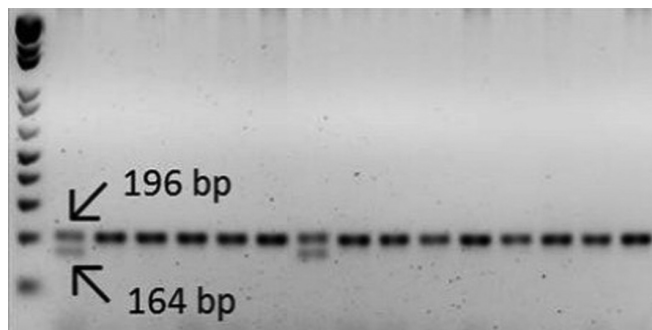


Fig. 2. Results of gel documentation of PCR

It is known that the allele CCR5 delta32 is rare in African, Asian, Middle Eastern, and American Indian populations, suggesting its recent origin [11]. It is assumed that high frequency of CCR5 delta32 mutation in Europe is a results of strong selection from bubonic plague (11). This hypothesis is popular in population genetic and medical literature, though quantitative assessment is absent. Three lines of evidence (predictions from a population genetic model, the geographical distribution of the allele, and the clinical effect of the deletion) indicate that the smallpox *Variola major* virus is a more likely candidate [13].

It is known that the population of people living in the northernmost part of Siberia declined tremendously after several outbreaks of smallpox [14], though little is known about the outbreaks of plague [14].

Our results support the hypothesis that the high frequency of the variant of this allele in European and in Yamal populations arose through strong selection from rather smallpox than from plague.

Acknowledgements

This study was supported by National Institutes of Health Grant 5UH1 HL03679-04 to SN and a grant from Rock Foundation, NYC, USA.

REFERENCES

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya ustoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. Avtoref. dis. na soisk. uch. st. kand. biol. nauk.M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014).
2. Nikolaeva I.A., Maksimova N.R., Nikolaeva T.Ya., Puzyrev V.P. Deletсионный полиморфизм гена рецептора хемокина 5 и риск развития рассеянного склероза в Якутии [Deletion polymorphism in the gene for the receptor of the chemokine 5 and the risk of developing multiple sclerosis in Yakutia]. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 2 (18): 10–12.
3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M.K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immune system-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.
4. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.
5. Lee Y.H., Kim J.H., Song G.G. Chemokine receptor 5 Δ32 polymorphism and systemic lupus erythema-

- tosus, vasculitis, and primary Sjogren's syndrome: Meta-analysis of possible associations. *Z Rheumatol*. 2014; Mar 7. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00393-014-1356-5> (accessed 18.09.2014).
6. Limborska S.A., Balanovsky O.P., Balanovskaya E.V., Slominsky P.A., Schadrina M.I., Livshits L.A., Kravchenko S.A., Pampuha V.M., Khusnutdinova E.K., Spit-syn V.A. Analysis of CCR5Delta32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geographic factors. *Hum Hered*. 2002; 53 (1): 49–54.
 7. Lucotte G., Mercier G. Distribution of the CCR5 gene 32-bp deletion in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998; 19 (2): 174–77.
 8. Novembre J., Galvani A.P., Slatkin M. The Geographic Spread of the CCR5 Δ32 HIV-Resistance Allele. *PLoS Biol*. 2005; 3 (11): e339.
 9. Sabeti P.C., Walsh E., Schaffner S.F., Varilly P., Fry B., Hutcheson H.B., Cullen M., Mikkelsen T.S., Roy J., Patterson N., Cooper R., Reich D., Altshuler D., O'Brien S., Lander E.S. The case for selection at CCR5-Delta32. *PLoS Biol*. 2005; 3 (11): e378.
 10. Song G.G., Kim J.H., Lee Y.H. The chemokine receptor 5 delta32 polymorphism and type 1 diabetes, Behcet's disease, and asthma: a meta-analysis. *Immunol Invest*. 2014; 43 (2): 123–36.
 11. Stephens J.C., Reich D.E., Goldstein D.B., Shin H.D., Smith M.W., Carrington M., Winkler C., Huttley G.A., Allikmets R., Schriml L., Gerrard B., Malasky M., Ramos M.D., Morlot S., Tzetzis M., Oddoux C., di Giovine F.S., Nasioulas G., Chandler D., Aseev M., Hanson M., Kalaydjieva L., Glavac D., Gasparini P., Kanavakis E., Claustres M., Kambouris M., Ostrer H., Duff G., Baranov V., Sibul H., Metspalu A., Goldman D., Martin N., Duffy D., Schmidtke J., Estivill X., O'Brien S.J., Dean M. Dating the origin of the CCR5-Delta32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am J Hum Genet*. 1998; 62 (6): 1507–1515.
 12. Golovnev A.V., Osherenko G. Siberian survival. Nenets and their story. Cornell Univ. Press; 1999.
 13. Galvani A.P., Slatkin M. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5-delta32 HIV-resistance allele. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100 (25): 15276–279.
 14. Forsyth J. A history of the peoples of Siberia: Russia's North Asian Colony 1581–1990. Cambridge University Press; 1992.
- ♦ **Resume.** CCR5 delta32 — генетический вариант CCR5, представляющий собой делецию 32 пар оснований, который приводит к нарушению адгезивных свойств кодируемого ею белка CCR5 Т-клеток. Предполагается, что эта мутация возникла примерно две с половиной тысячи лет назад и со временем распространилась в Европе. В гетерозиготном состоянии эта мутация сильно уменьшает шанс инфицирования клетки ВИЧ, в гомозиготном, по-видимому, приводит к полной невозможности инфицирования ВИЧ. Мутация CCR5 delta32 в гетерозиготном состоянии встречается в Европе с частотой 5–14 %. Встречаемость CCR5 delta32 за пределами Европы крайне мала, во многих неевропейских этнических группах она полностью отсутствует. Распространенность данной мутации в популяции ненцев ранее не исследовалась, предполагалось, что она должна быть ниже, чем у европейцев. Нами было проведено исследование 54 образцов крови ненцев, проживающих на территории Ямало-Ненецкого автономного округа. Для выделения ДНК использовался QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) в соответствии с прилагаемым протоколом. С целью идентификации делеции CCR5 delta32 применялась полимеразная цепная реакция с применением праймеров: CCR5-D32-F: 5'CTTCATTACACCTGCAGTC3', CCR5-D32-R: 5'TGAAGATAAGCCTCACAGCC3' при следующих условиях: 95°-5'x1; 95°-15»→55°-15»→72°-60»x40; 72°-10'x1→4°-∞; продукты реакции были разделены в 2%-м агарозном геле в течение 1,5 часов; гель-документирование проводилось с помощью Gel Doc XR Plus (Bio-Rad, США). По результатам проведенного исследования распространенность исследуемой мутации среди ненцев составила 9,3 %. Таким образом, распространенность мутации CCR5 delta32 среди ненцев, проживающих в Ямало-Ненецком округе, соответствует ее распространенности у европейцев. Это может свидетельствовать о европейском происхождении ненцев.
- ♦ **Key words:** CCR5 delta32; ненцы; этнические группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис. на соиск. уч. ст. канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
2. Николаева И.А., Максимова Н.Р., Николаева Т.Я., Пузырев В.П. Делеционный полиморфизм гена рецептора хемокина 5 и риск развития рассеянного склероза в Якутии. *Якутский медицинский журнал*. 2007; 2 (18): 10–12.
3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M.K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immune

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИИ CCR5 DELTA32 СРЕДИ ТУНДРОВЫХ НЕНЦЕВ ЯМАЛА

Аммосова Т., Егоров А. С., Федорова Е. В., Аврусин С.Л., Сантимов А. В., Нехай С.

- system-related diseases? *Inflammation*. 2013; 36 (3): 633–42.
4. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun*. 2010; 11 (7): 584–89.
 5. Lee Y.H., Kim J.H., Song G.G. Chemokine receptor 5 Δ 32 polymorphism and systemic lupus erythematosus, vasculitis, and primary Sjogren's syndrome: Meta-analysis of possible associations. *Z Rheumatol*. 2014; Mar 7. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00393-014-1356-5> (accessed 18.09.2014).
 6. Limborska S.A., Balanovsky O.P., Balanovskaya E.V., Slominsky P.A., Schadrina M.I., Livshits L.A., Kravchenko S.A., Pampuha V.M., Khusnutdinova E.K., Spitsyn V.A. Analysis of CCR5Delta32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geographic factors. *Hum Hered*. 2002; 53 (1): 49–54.
 7. Lucotte G., Mercier G. Distribution of the CCR5 gene 32-bp deletion in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998; 19 (2): 174–77.
 8. Novembre J., Galvani A.P., Slatkin M. The Geographic Spread of the CCR5 Δ 32 HIV-Resistance Allele *PLoS Biol*. 2005; 3 (11): e339.
 9. Sabeti P.C., Walsh E., Schaffner S.F., Varilly P., Fry B., Hutcheson H.B., Cullen M., Mikkelsen T.S., Roy J., Paterson N., Cooper R., Reich D., Altshuler D., O'Brien S., Lander E.S. The case for selection at CCR5-Delta32. *PLoS Biol*. 2005; 3 (11): e378.
 10. Song G.G., Kim J.H., Lee Y.H. The chemokine receptor 5 delta32 polymorphism and type 1 diabetes, Behcet's disease, and asthma: a meta-analysis. *Immunol Invest*. 2014; 43 (2): 123–36.
 11. Stephens J.C., Reich D.E., Goldstein D.B., Shin H.D., Smith M.W., Carrington M., Winkler C., Huttley G.A., Allikmets R., Schriml L., Gerrard B., Malasky M., Ramos M.D., Morlot S., Tzetis M., Oddoux C., di Giovanni F.S., Nasioulas G., Chandler D., Aseev M., Hanson M., Kalaydjieva L., Glavac D., Gasparini P., Kanavakis E., Claustres M., Kambouris M., Ostrer H., Duff G., Baranov V., Sibul H., Metspalu A., Goldman D., Martin N., Duffy D., Schmidtke J., Estivill X., O'Brien S.J., Dean M. Dating the origin of the CCR5-Delta32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am J Hum Genet*. 1998; 62 (6): 1507–1515.
 12. Golovnev A.V., Osherenko G. Siberian survival. Nenets and their story. Cornell Univ. Press; 1999.
 13. Galvani A.P., Slatkin M. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5-delta32 HIV-resistance allele. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100 (25): 15276–279.
 14. Forsyth J. A history of the peoples of Siberia: Russia's North Asian Colony 1581–1990. Cambridge University Press; 1992.

◆ Информация об авторах

Аммосова Татьяна — канд. мед. наук, научный сотрудник, Центр серповидноклеточной анемии. Университет Говарда. 2400 Sixth St NW, Washington, DC 20059, USA. E-mail: tatiana.ammosova@howard.edu.

Егоров Андрей Сергеевич — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: egorov.doc@gmail.com.

Федорова Елена Владимировна — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: detymedic@mail.ru.

Аврусин Сергей Львович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Сантимов Андрей Вячеславович — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: a.santimoff@gmail.com.

Нехай Сергей — канд. физ. наук, доцент, Центр серповидноклеточной анемии. Университет Говарда. 2400 Sixth St NW, Washington, DC 20059, USA. E-mail: snekhai@howard.edu.

Аммосова Татьяна — PhD, Assistant Research Professor, Howard University, College of Medicine. 2400 Sixth St NW, Washington, DC 20059, USA. E-mail: tatiana.ammosova@howard.edu.

Egorov Andrey Sergeyevich — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: egorov.doc@gmail.com.

Fedorova Elena Vladimirovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: detymedic@mail.ru.

Avrusin Sergey Lvovich — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Santimov Andrey Vyacheslavovich — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: a.santimoff@gmail.com.

Nekhai Sergei — Ph.D., Director, RCMI Proteomics Core Facility, Associate Professor, Center for Sickle Cell Disease. Howard University, College of Medicine. 2400 Sixth St NW, Washington, DC 20059, USA. E-mail: snekhai@howard.edu.

CLIMATE CHANGE, HUMAN HEALTH AND WELL-BEING IN YAKUTIA

© V.P. Shadrin¹, T.Ye. Burtseva¹, S.L. Avrusin², I.V. Solodkova²

¹Yakut Research Centre for Complex Medical Problems SB RAMS;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Resume. The study was designed as a community survey conducted face-to-face with an in-person interview. The 145 subjects living in 8 rural settlements were reviewed. Data presented show that in total the most impressive changes are registered for the following signs: thinner ice on rivers, water and ice in rivers more muddy, the number of sunny days greater, more difficult to predict good weather and beginning of spring, rivers and sea covered with ice later, hunting, fishing, gathering mushrooms and berries is not so successful and quantity of mosquitoes is greater than it has been 5 years ago. Everyday activities of hunters, fishermen and herders living in Yakutia have changed during the last 5 years due to climate change. People living in the central part of Yakutia are affected to a greater extent, which is associated with faster warming. Those changes are supposed to be the sources of the problems with long-term and short-term weather forecast, difficulties to travel along tundra and forest, reindeer grazing, problems with fishing, hunting, gathering mushrooms and berries. Tendencies of infant mortality and morbidity in the studied regions are not associated with climate change and though the morbidity in Yakutia has a tendency to grow both in adults' and in children's populations mostly due to increase in prevalence of the diseases of the respiratory, circulatory and digestive system, this fact can hardly be associated with climate change.

Key words: climate change; morbidity; regions of Yakutia; cross-sectional survey.

INTRODUCTION

The pattern of average ambient temperature along the timeline of millions of years is known to have the downward trend with fluctuations of incremental range [5]. This pattern rather supports the idea that the average temperature can be sometimes higher than it has been previously than the idea of long-term total global warming. It is known that the global trend for the average temperature curve during the last 120–140 years is upward (Fig. 1).

As it is well known, projected climate change-related exposures are likely to affect the health status of millions of people, particularly those with low adaptive capacity, through at least:

1. increases in malnutrition and consequent disorders, with implications for child growth and development;
2. increased deaths, disease and injury due to heat-waves, floods, storms, fires and droughts;
3. the increased burden of diarrhoeal disease;
4. the increased frequency of cardio-respiratory diseases due to higher concentrations of ground-level ozone related to climate change;
5. the altered spatial distribution of some infectious disease vectors.

OBJECTIVES OF THE STUDY

1. to reveal climate-dependent problems in everyday activities of people living in rural areas of Yakutia;
2. to analyze the demographic and health status tendencies possibly associated with climate change.

MATERIALS AND METHODS

The study was designed as a community survey conducted face-to-face with an in-person interview by a specialist of the Yakutsk Research Centre. Fig. 2 shows the places where the survey was performed. The total of 145 subjects living in 8 rural settlements (Mytaakh, Magaras, Kujerelyakh, Ert, Asyma, Orto-Surt, Tiksi, Andryushkino) were reviewed.

Of those 145 respondents 15 inhabit Bulunsky, 15 — Nizhnekolymsky and 130 — Gorny uluses. The settlements were situated in two different parts of Yakutia: in its central part and in the northern part.

To be enrolled into the research fishermen, hunters and herders had to meet the following inclusion criteria:

1. belong to any ethnic group,
2. be a male,
3. be a herder, fisherman or hunter,
4. be 18–65 years old,
5. be a resident of the same area for at least 5 years,
6. sign an informed consent,

The questionnaire consisted of twenty seven questions that the respondent had to answer in a set format. All questions are very simple and closed-ended. The respondent had to pick an answer from a given number of three options. While evaluating the difference of percents of respondents answered “yes” in the northern and central parts of Yakutia the third option — “don't know” — was used as a marker for exclusion of the respondent from calculations concerning this question, so the answers were considered to be dichotomous.

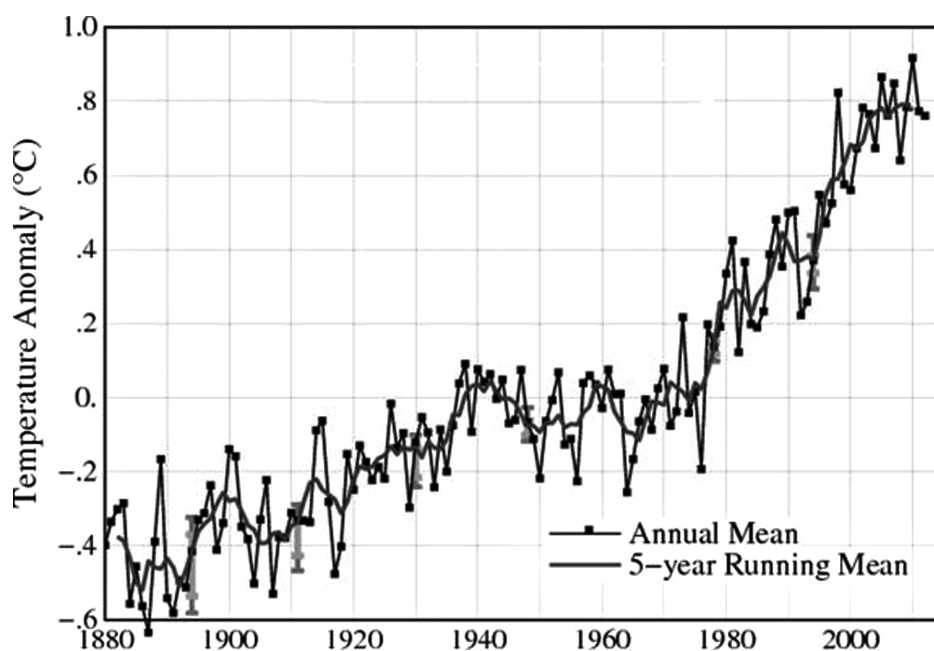


Fig. 1. Annual and five year global average temperature trend since 1880. IPCC, 2007: Climate Change 2007: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [Core Writing Team, Pachauri, R.K and Reisinger, A. (eds.)]. IPCC, Geneva, Switzerland, 104 pp. Published by the Intergovernmental Panel on Climate Change. Available from: <http://www.ipcc.ch/graphics/syr/fig1-2.jpg> (Accessed 25.09.2014)

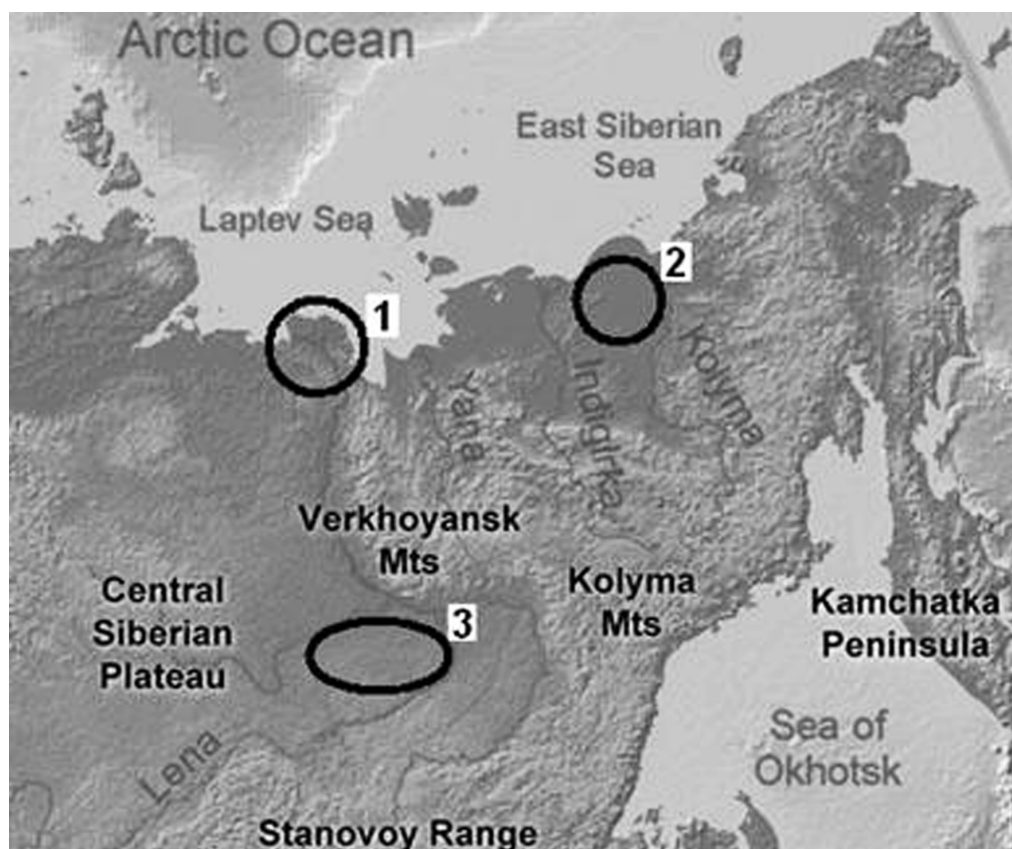


Fig. 2. Map of Eastern Siberia. Circumscribed are the areas in northern Bulunsky (1), Nizhnekolymsky (2) and central Gorny (3) uluses covered by the survey. IPCC, 2007: Physical map of Siberia, Eastern Russia. Available from: <http://www.freeworld-maps.net/russia/siberia/map.html> Accessed 25.09.2014

Table 1

Number of answers "yes", "no", don't know" given by 145 inhabitants of Bulunsky, Nizhnekolymsky (both northern) and Gorny (central) uluses of Yakutia

№	Question	Total N=145			North N=30			Center N=115		
		Yes	No	Don't know	Yes	No	Don't know	Yes	No	Don't know
During past 5 years:										
1	Swamps appear to occupy more tundra and forest	18	26	101	2	19	9	16	7	92
2	Ice on rivers became thinner	70	28	47	20	8	2	50	20	45
3	Rivers became covered with ice longer	56	50	39	10	18	2	46	32	37
4	Water in rivers became more muddy	113	10	22	21	4	5	92	6	17
5	Ice on rivers became more muddy	99	22	24	13	11	6	86	11	18
6	The number of rainy days became greater	42	88	15	23	7	0	19	81	15
7	The number of sunny days became greater	83	45	17	15	15	0	68	30	17
8	Snowfall amount increased	12	125	8	0	30	0	12	95	8
9	Snowstorms became stronger and more frequent	21	44	80	2	21	7	19	23	73
10	Foggy weather became more frequent	32	67	46	14	13	3	18	54	43
11	It has become more difficult to predict a snowstorm	23	23	99	4	12	14	19	11	85
12	It has become more difficult to predict good weather	83	18	44	11	7	12	72	11	32
13	It has become more difficult to predict when spring will come	96	20	29	25	0	5	71	20	24
14	Rivers and sea became covered with ice later	67	22	56	23	4	3	44	18	53
15	Snow in winter became more crumbly	40	40	65	2	9	19	38	31	46
16	It has become more difficult to travel in tundra and forest because of more hummock on rivers	15	18	112	6	14	10	9	4	102
17	It has become more difficult to travel along tundra and forest because of more swamps	15	21	109	2	19	9	13	2	100
18	It has become more difficult to travel along tundra and forest because of unpredictable weather	25	16	104	12	10	8	13	6	96
19	You can catch fewer fish	102	18	25	20	10	0	82	8	25
20	You can hunt fewer birds	93	37	15	9	21	0	84	16	15
21	You can hunt fewer wild animals	82	25	38	10	15	5	72	10	33
22	You can gather less berries	105	26	14	6	21	3	99	5	11
23	You can gather less mushrooms	105	26	14	7	20	3	98	6	11
24	You see fewer lemmings	15	24	106	2	18	10	13	6	96
25	Reindeer grazing has become more complicated	31	23	91	2	19	9	29	4	82
26	Wild animals became lean	52	18	75	17	11	2	35	7	73
27	The amount of mosquitoes became more numerous in tundra and forest	89	41	15	26	3	1	63	38	14

To determine the significance of differences a two sided t-test for percents was used (Statistica for Windows ver: 6, StatSoft, AX204B521115F60, independent samples).

RESULTS

The results of the survey are presented in tables 1 and 2.

Data presented in table 1 show that in total the most impressive changes are registered for the following signs: thinner ice on rivers, water and ice in rivers more muddy, the number of sunny days greater, more difficult to predict good weather and beginning

of spring, rivers and sea covered with ice later, hunting, fishing, gathering mushrooms and berries is not so successful and quantity of mosquitoes is greater than it has been 5 years ago.

Comparison of answers of the respondents living in the northern and in the central parts of Yakutia makes it possible to conclude that situation in the central part has a more strongly pronounced negative trend (Table 2). Significantly more often respondents' answers "yes" to questions №№ 1, 3, 5, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 in the central part of Yakutia being compared with greater number of "yes" in reply to only few questions (6, 10, 13, 27) in the northern part makes

Table 2

Difference between percent of answers “yes” for inhabitants of northern and central uluses of Yakutia

Question	Percent of answers “yes”, dichotomized values		Importance of difference for “yes” between northern and central uluses, P
	northern uluses	central ulus	
Q1. Swamps appear to occupy more tundra and forest	10	70	0.00
Q2. Ice on rivers became thinner	71	71	1.00
Q3. Rivers became covered with ice longer	36	59	0.04
Q4. Water in rivers became more muddy	84	94	0.10
Q5. Ice on rivers became more muddy	54	89	0.00
Q6. The number of rainy days became greater	77	19	0.00
Q7. The number of sunny days became greater	50	69	0.06
Q8. Snowfall amount increased	0	11	0.06
Q9. Snowstorms became stronger and more frequent	9	45	0.00
Q10. Foggy weather became more frequent	52	25	0.01
Q11. It has become more difficult to predict a snowstorm	25	63	0.02
Q12. It has become more difficult to predict good weather	61	87	0.01
Q13. It has become more difficult to predict when spring will come	100	78	0.01
Q14. Rivers and sea became covered with ice later	85	71	0.16
Q15. Snow in winter became more crumbly	18	55	0.03
Q16. It has become more difficult to travel along tundra and forest because of more hummock on rivers	30	69	0.04
Q17. It has become more difficult to travel along tundra and forest because of more swamps	10	87	0.00
Q18. It has become more difficult to travel along tundra and forest because of unpredictable weather	55	68	0.40
Q19. You can catch fewer fish	67	91	0.00
Q20. You can hunt fewer birds	30	84	0.00
Q21. You can hunt fewer wild animals	40	88	0.00
Q22. You can gather less berries	22	95	0.00
Q23. You can gather less mushrooms	26	94	0.00
Q24. You see fewer lemmings	10	68	0.00
Q25. Reindeer grazing has become more complicated	10	88	0.00
Q26. Wild animals became lean	61	83	0.04
Q27. The amount of mosquitoes became more numerous in tundra and in forest	90	62	0.01

us really believe in that the influence of climate change on human well-being is more profound in the center of Yakutia.

Trying to find links between climate change and human health and taking into account higher vulnerability of children than adults we compared mortality and morbidity of infants living in the uluses covered by the survey (Table. 3). High variability of data, which is obviously the result of influence of other factors (small population mostly), doesn't allow us to assert such a link.

Although the incidence of the diseases associated with climate change is going upward in Yakutia both for children (Table 4) and for adults, and the index of mor-

bidity for population of Yakutia is getting higher during the last years (2010–1858.7, 2011–1863.3 per thousand), analysis of data for years 2011–2012 presented by the Federal Supervising Office for Protection of Consumers and Maintenance of Human Well-Being in the Republic of Sakha (Yakutia) and the Federal Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Sakha (Yakutia) [6] shows that in terms of climate change-related exposures affecting the health status of people [2] the position of Gorny ulus was better than the positions of Nizhnekolymsky and Bulunsky uluses, particularly for infectious and parasite diseases, diseases of the circulatory system and the mortality index.

Table 3

Infant mortality and morbidity in uluses, covered by the survey, and in Yakutia in total [3]

Index	Region	Years				
		2005	2006	2007	2008	2009
Infant mortality per 1000 of live births	Bulunsky	17.9	16.7	7.5	8.0	17.1
	Nizhnekolymsky	–	56.8	11.8	25.6	
	Gorny	9.1	34.1	4.1	9.7	5.3
	Yakutia in total	11.3	10.5	10.7	9.7	9.2
Infant morbidity per 1000 of children	Bulunsky	2018.5	2015.2	1728.6	1575.8	936.2
	Nizhnekolymsky	2164.4	1523.8	1000.0	3725.0	3639.5
	Gorny	2400.9	3209.6	2497.8	2495.7	2694.0
	Yakutia in total	2730.9	2566.4	2384.9	2490.5	2633.4

Table 4

Incidence of selected diseases in children aged 0 – 14 years in Yakutia in terms of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision [1]

Class ICD 10 (version: 2010)	Per 1000 of children				
	2005	2006	2007	2008	2009
Certain infectious and parasitic diseases (A00-B99)	63.5	70.7	65.6	73.4	75.9
Diseases of the circulatory system (I00-I99)	5.6	5.6	5.6	6.9	6.1
Diseases of the respiratory system (J00-J99)	954.2	1101.0	1167.1	1294.3	1398.3
Diseases of the digestive system (K00-K93)	127.7	139.5	154.7	157.4	170.0
Total	1612.4	1796.9	1904.4	2051.6	2192.8

DISCUSSION

The results of the survey confirm the pattern of the surface air temperature changes over the period 1970–2004, drawn from a subset of about 29,000 data series from 577 studies, where the central and south-

ern uluses of Yakutia belong to areas with greater temperature changes (+1–2 °C) than the northern uluses (0.2–1.0 °C) (see Fig. 3, marked with a polygon).

It is known that the northern uluses of Yakutia are inhabited by Natives in greater extent.

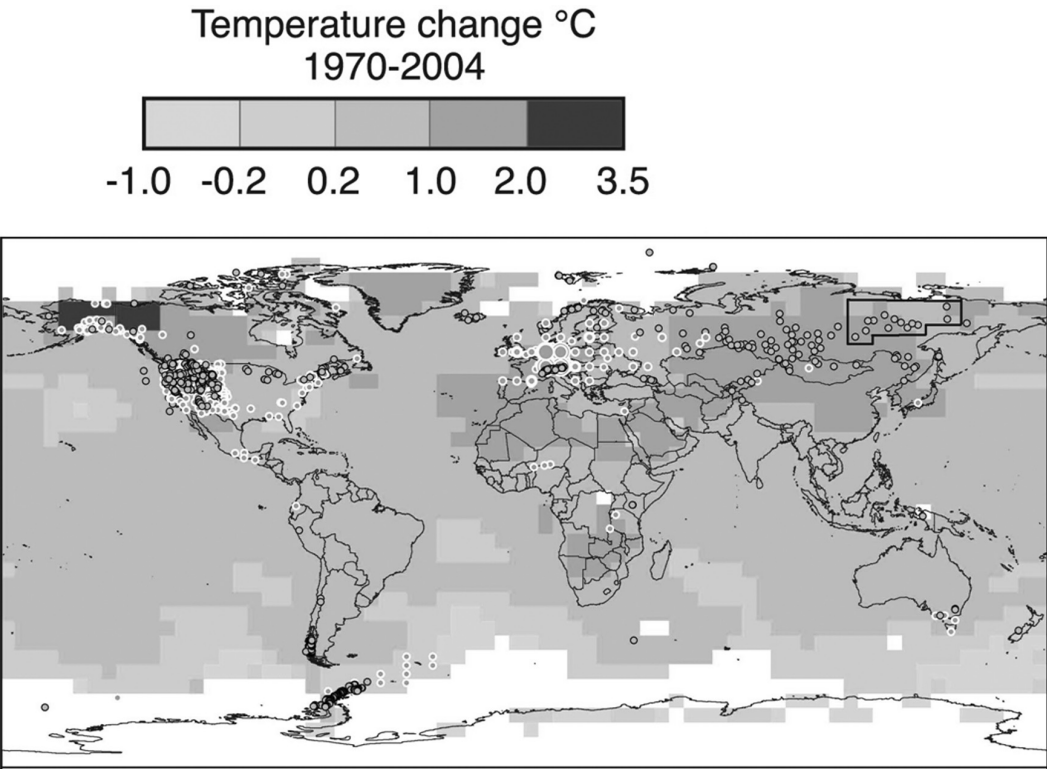


Fig. 3. Surface air temperature changes over the period 1970–2004. A subset of about 29 000 data series was selected from about 80 000 data series from 577 studies [4]. The polygon shows the points related to Yakutia

The prevalence of diseases among the Natives is high, especially for digestive diseases, diseases of the genitourinary system, of the circulatory system, of the respiratory system [3], which fact supposes existing climate change-related exposures affecting the health status. Our results can be interpreted as not supporting this hypothesis.

CONCLUSIONS

1. Everyday activities of hunters, fishermen and herders living in Yakutia have changed during the last 5 years due to climate change. People living in the central part of Yakutia are affected to a greater extent, which is associated with faster warming. Those changes are supposed to be the sources of the problems with long-term and short-term weather forecast, difficulties to travel along tundra and forest, reindeer grazing, problems with fishing, hunting, gathering mushrooms and berries.
2. Tendencies of infant mortality and morbidity in the studied regions are not associated with climate change and though the morbidity in Yakutia has a tendency to grow both in adults' and in children's populations mostly due to increase in prevalence of the diseases of the respiratory, circulatory and digestive system, this fact can hardly be associated with climate change.

Acknowledgements

This paper covers the results of the research supported by grants "Health Assessment and Optimization of Medical Care to the Natives of Yakutia in Terms of Innovation and Telemedicine" (State Program, Grant #636), and Rock Foundation, NYC, USA.

REFERENCES

1. Ivanova A.T., Petrova I.E., Yegorova E.E., Sleptsova D.A. Glavnyye indeksy sostoyaniya zdorovya materi i rebenka v Respublike Sakha (Yakutiya) v 2005–2009 [The main indices of the health of mother and child in the Republic of Sakha (Yakutia) in 2005–2009]. Spravochnik statisticheskikh dannykh. Yakutsk: MIATs Ministerstva Zdravookhraneniya respublik Sakha (Yakutiya). 2010.
2. Samoylova I.Yu. Grigoryeva V.I., Kornilova M.V. Prugova E.M., Kolesova E.A., Budatserenova L.V., Danilova M.A. (editors). Gosudarstvennyy doklad o sanitarnom i epidemiologicheskom blagosostoyanii naseleniya v respublike Sakha (Yakutiya) v 2012 godu [State report on sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Sakha (Yakutia) in 2012]. Available: http://14.rosпотреbnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=d8445258-7373-429f-87aa-658235949a74&groupId=430992 (Accessed 25.09.2014).
3. Burtseva T.E., Uvarova T.E., Savvina M.S., Shadrin V.P., Avrusin S.L., Chasnyk V.G. Health status of native people living in the Republic of Sakha (Yakutia). Int J Circumpolar Health. 2013; 72: 21166-Available from: <http://dx.doi.org/10.3402/ijch.v72i0.21166> (Accessed 25/09/2014).
4. Hansen J.E., Ruedy R., Sato Mki, Imhoff M., Lawrence W., Easterling D., Peterson T., Karl T. A closer look at United States and global surface temperature change. J Geophys Res. 2001; 106: 23947–63. Available from: http://data.giss.nasa.gov/gistemp/graphs_v3/ (Accessed 25.09.2014).
5. Lisiecki LE, Raymo ME. A Pliocene-Pleistocene stack of 57 globally distributed benthic $\delta^{18}O$ records. Paleocenography. 2005; 20:18PA1003.

ИЗМЕНЕНИЕ КЛИМАТА, ЗДОРОВЬЕ И БЛАГОПОЛУЧИЕ ЧЕЛОВЕКА В ЯКУТИИ

Шадрин В. П., Бурцева Т. Е., Аврусин С. Л., Солодкова И. В.

♦ **Resume.** Исследование проведено на материале социологического опроса, проведенного путем очного собеседования специалистом научно-исследовательского центра Якутска. Были опрошены в общей сложности 145 субъектов, проживающих в 8 сельских поселениях. Представленные данные показывают, что в общей сложности самые впечатляющие изменения зарегистрированы для следующих признаков: тоньше лед на реках, вода и лед в реках более мутные, количество солнечных дней больше, труднее предсказать хорошую погоду и начало весенних паводков, реки и моря покрываются льдом позже, охота, рыбалка, сбор грибов и ягод проходит не так успешно и количество комаров больше, чем это было 5 лет назад. Установлено, что повседневная деятельность охотников, рыбаков и пастухов, живущих в Якутии, изменилась в течение последних 5 лет в связи с изменением климата. Люди, живущие в центральной части Якутии, страдают в большей степени, что связано с более быстрым потеплением. Эти изменения, как предполагается, приводят к проблемам с прогнозом погоды в краткосрочной и долгосрочной перспективе, трудностями путешествий вдоль тундры и леса, с выпасом оленей, проблем с рыбалкой, охотой, сбором грибов и ягод. Тенденции младенческой смертности и заболеваемости в исследуемых регионах не связаны с изменением климата, и хотя заболеваемость в Якутии имеет тенденцию к росту как во взрослых, так и в детских популяциях в основном за счет увеличения распространенности заболеваний органов дыхания, кровообращения и пищеварительной системы, этот факт вряд ли может быть связан с изменением климата.

♦ **Key words:** изменение климата; заболеваемость; регионы Якутии; анкетирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова А.Т., Петрова И.Е., Егорова Е.Е., Слепцова Д.А. Главные индексы состояния здоровья матери и ребенка в Республике Саха (Якутия) в 2005–2009. Справочник статистических данных. Якутск: МИАЦ Мин. Здравоохранения республики Саха (Якутия). 2010.
2. Самойлова И.Ю., Григорьева В.И., Корнилова М.В., Пругова Е.М., Колесова Е.А., Будатсеренова Л.В., Данилова М.А. (редакторы). Государственный доклад о санитарном и эпидемиологическом благополучии населения в республике Саха (Якутия) в 2012 году. Доступно: http://14.rosпотребнадзор.ru/c/document_library/get_file?uuid=d8445258-7373-429f-87aa-658235949a74&groupId=430992 (цитировано 25.09.2014).
3. Burtseva T.E., Uvarova T.E., Savvina M.S., Shadrin V.P., Avrusin S.L., Chasnyk V.G. Health status of native people living in the Republic of Sakha (Yakutia). Int J Circumpolar Health. 2013; 72: 21166-Available from: <http://dx.doi.org/10.3402/ijch.v72i0.21166> (Accessed 25/09/2014).
4. Hansen J.E., Ruedy R., Sato Mki, Imhoff M., Lawrence W., Easterling D., Peterson T., Karl T. A closer look at United States and global surface temperature change. J Geophys Res. 2001; 106: 23947–63. Available from: http://data.giss.nasa.gov/gistemp/graphs_v3/ (Accessed 25.09.2014).
5. Lisiecki LE, Raymo ME. A Pliocene-Pleistocene stack of 57 globally distributed benthic $\delta^{18}\text{O}$ records. Paleocenography. 2005; 20:18PA1003.

◆ Информация об авторах

Шадрин Виктор Павлович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4. E-mail: vitusha@rambler.ru.

Бурцева Татьяна Егоровна — д-р. мед. наук, заместитель директора по научной работе. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

Аврусин Сергей Львович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Солодкова Ирина Владимировна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: isolodkova@mail.ru.

Shadrin Viktor Pavlovich — MD, PhD, Senior Researcher. Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: vitusha@rambler.ru.

Burtseva Tatyana Yegorovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Deputy Director Research. Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: bourtsevat@yandex.ru.

Avrusin Sergey Lvovich — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avrusin4@gmail.com.

Solodkova Irina Vladimirovna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: isolodkova@mail.ru.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ КАК ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО ОСЦИЛЛЯТОРА РЕБЕНКА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

© А. Ваках¹, И.В. Солодкова², Т.Л. Корнишина², Е.В. Малкина², О.В. Шадрина³, А.В. Адрианов², В.Г. Часнык²

¹Независимый госпиталь, Эр-Рияд, Саудовская Аравия;

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

³Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, Якутск, РФ

Резюме. С целью оценки влияния патологии беременности на темп и ритм сердечных сокращений ребенка в раннем неонатальном периоде, исследованы характеристики сердечного осциллятора, описанные в терминах спектральной плотности мощности, рассчитанной для рядов последовательных 100–250 кардиоциклов, зарегистрированных по длительности RR-интервалов ЭКГ, записанных в фазу ортодоксального сна. Анализировали корреляцию характеристик сердечного ритма, паттерна ЭКГ ребенка, зарегистрированных в течение первых 5 дней после родов, и параметров течения беременности, описанной как в терминах нозологических форм, так и в терминах симптомов (всего 122 параметра). В исследование включены 160 новорожденных. Наркомания, токсикомания, невозможность заполнить опросник или подписать информированное согласие, тяжелое заболевание новорожденного, гестационный возраст менее 28 недель и/или масса тела ребенка при рождении менее 1500 грамм были определены как основные критерии исключения. Показано, что преэклампсия, осложняющая первую половину беременности, и заболевания женщины, сопровождающиеся температурой выше 38 градусов Цельсия, зарегистрированные после 8-й недели беременности, являются факторами, в существенной степени определяющими деятельность сердечного осциллятора ребенка в раннем неонатальном периоде его жизни, но не влияющими на амплитуду зубцов ЭКГ и длительность PQ и QT- интервалов. Беременность, осложненная в первой половине, способствует развитию у ребенка по меньшей мере в течение первых 5 дней после родов брадикардии и большой вариабельности ритма сердца, а беременность, осложненная во второй половине, способствует развитию тахикардии и малой вариабельности ритма сердца. Предложены гипотетические пространственные модели распределения пейсмекерной активности для случаев нормальной беременности и беременности, осложненной в первой или второй половине.

Ключевые слова: беременность; новорожденный; ритм сердца; спектральный анализ; ЭКГ.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время под нарушениями сердечного ритма (аритмии, дизритмии) традиционно понимают любые нарушения ритмичной и последовательной деятельности сердца [23].

Как у взрослых, так и у детей встречаются одни и те же нарушения ритма сердца. Однако причины их возникновения, течение и прогноз, а следовательно, и программы терапии у детей и взрослых часто различны.

До недавнего времени патофизиологические механизмы возникновения различных форм сердечных дизритмий, как и сама их распространенность в популяции, в аспекте динамики электрофизиологических особенностей и эпидемиологии в континууме «новорожденный–ребенок–взрослый» не привлекали особого внимания. С внедрением средств электроники и вычислительной техники в клиническую и экспериментальную медицину стали возможными обобщения, изменившие наши фундаментальные представления о понятиях «норма» и «патология». Оказалось, что определения понятий, использовавшиеся ранее, с точки зрения как экспериментальной, так и клинической медицины не всегда корректны, поскольку на ранних этапах развития ребенка

достаточно часто регистрируют транзиторные состояния, иногда трактуемые как физиологические [6, 19], а иногда (у взрослых практически всегда) — как патологические [9, 18].

Считается, что в структуре детской кардиологической заболеваемости и причин летальности нарушения ритма сердца достаточно широко распространены. Их уровень ориентировочно оценивается, как соответствующий 60–70%, однако надо признать, что достоверные сведения о распространенности нарушений ритма сердца в детской популяции практически отсутствуют. Основной причиной этого является невозможность уверенной дифференцировки транзиторных физиологических и устойчивых патологических форм тахи- и брадикардии, миграции водителя ритма и единичных экстрасистол и пр. [2, 3].

Как известно, наибольший риск развития сердечных аритмий отмечают в периоде новорожденности, в возрасте 4–5 лет, 7–8 лет, 12–13 лет, в связи с чем в рамках диспансеризации в эти возрастные периоды рекомендовано проводить обязательный электрокардиографический скрининг [3] с последующим по показаниям суточным мониторингом электрокардиограммы [1], что вместе

Таблица 1

Некоторые характеристики обследованных новорожденных

№	Характеристика	Среднее значение	Границы вариации
1.	Срок гестации к моменту рождения (нед.)	38,2	28–45
2.	Масса тела при рождении (г)	3264,4	1700–4960
3.	Длина тела при рождении (см)	49,3	39–59
4.	Окружность головы (см)	34,2	27–37
5.	Апгар-1 (баллов)	7,7	5–9
6.	Апгар-5 (баллов)	8,5	7–9

с дополнительными методами исследования требует довольно существенных затрат. Вместе с тем работы, посвященные анализу естественной эволюции сердечных аритмий, позволившие бы существенно сократить эти затраты, немногочисленны, и в основном имеют отношение к описанию возрастной динамики длительности интервала PQ электрокардиограммы при атриовентрикулярной блокаде [12]. Необходимо подчеркнуть, что в значительной части это обусловлено тем, что, в отличие от взрослых, у детей нарушения ритма часто не сопровождаются клинической симптоматикой, самочувствие ребенка в течение длительного времени не страдает, что не дает оснований для проведения своевременной диагностики и делает невозможным установление длительности существования аритмии и возраста ребенка в начале заболевания. В связи с этим для оценки риска возникновения сердечных дизритмий часто используют анализ паттерна регуляции ритма по взаимоотношению в его структуре периодических непериодических компонент [10, 11, 14, 16, 20].

Развитие этого направления исследований в настоящее время идет достаточно интенсивно, поскольку под влиянием успешного приложения метода так называемого «объектного программирования» для разработки архитектуры сложных компьютерных программ в медицине вновь появился интерес к исследованию особенностей формирования человека на ранних этапах его развития под влиянием совокупности наследуемых и приобретенных факторов, получивший название «фетальное программирование развития человека» [8, 13, 17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния патологии беременности в первой и второй половине на формирование ритмической деятельности сердца у ребенка в неонатальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценены характеристики сердечного осциллятора ребенка в неонатальном периоде и проведена попытка выявления их связи с особенностями течения беременности и родов.

У 160 новорожденных в течение первых 5 дней жизни анализировали связь характеристик структуры ритма сердца, интервальных характеристик ЭКГ и патологии беременности, описываемой как в терминах нозологических форм, так и в терминах симптомов. Состояние детей описывали 122 характеристиками беременности (анкетирование), родов и раннего неонатального развития.

Детей включали в исследование случайным образом во время профилактических осмотров по удовлетворению критериев включения.

Критериями включения в исследование служили: пол мужской или женский, возраст включительно до 5-го дня после рождения на момент включения, а также желание матери принимать участие в исследовании, удостоверенное подписанием информированного согласия.

В критерии исключения, в частности, входили употребление наркотических веществ матерью во время беременности, невозможность заполнения анкеты беременной, тяжелое состояние ребенка после родов, срок гестации к моменту родов менее 28 недель, либо масса тела при рождении менее 1500 г.

Некоторые характеристики обследованных новорожденных, представлены в таблице 1.

Для выявления структуры ритма сердца электрокардиограмму регистрировали в одном из стандартных отведений, выбираемом при визуализации электрокардиосигнала на экране монитора по наибольшей амплитуде зубца Р. После выбора отведения сигнал переключали на вход аналого-цифрового преобразователя (частота квантования 512 Гц), входящего в структуру аппаратно-программного комплекса (патент № 2252696 от 27.05.2005), регистрирующего интервальные характеристики электрокардиограммы (рис. 1). Программа статистического анализа сердечного ритма включала в себя блок автоматического измерения длительности кардиоцикла, блок формирования архивного файла, блок анализа распределения кардиоциклов по длительности, блок расчета автокорреляционной функции и функции спектральной плотности мощности. Анализ выраженности периодических и непериодических составляющих производился при вычисле-

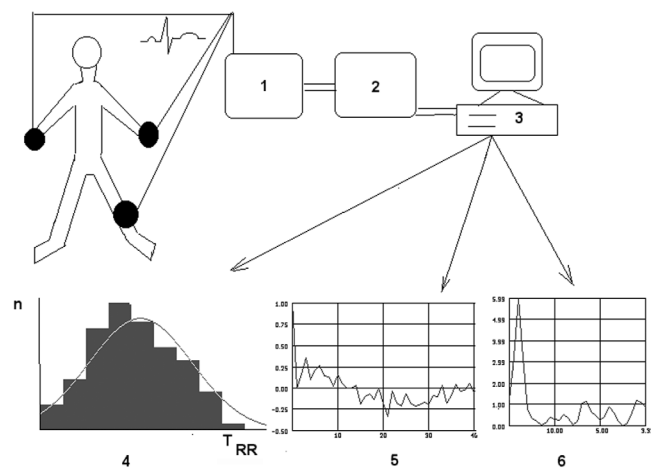


Рис. 1. Блок-схема системы анализа ритма сердца. 1 – электрокардиомонитор, 2 – аналого-цифровой преобразователь, 3 – компьютер, 4 – гистограмма, 5 – график автокорреляционной функции, 6 – график спектральной плотности мощности

нии автокорреляционной функции и функции спектральной плотности мощности с использованием сглаживания по R. W. Hamming [4].

Весь диапазон возможных периодических составляющих разбивали на 3 поддиапазона: диапазон недыхательных периодических составляющих 1-го порядка — T1 (50–19 кардиоциклов, терморегуляционные), недыхательных периодических составляющих 2-го порядка — T2 (18–9 кардиоциклов, ассоциированы с осцилляциями артериального давления Mayer) и дыхательных периодических составляющих — T3 (8–2 кардиоцикла). Значением спектральной плотности мощности в каждом поддиапазоне считали наибольшее значение среди локальных максимумов, определяемых как значение, левее и правее которого расположены меньшие. При построении спектральной плотности мощности использовали преобразование Фурье. Наличие соответствующей периодической составляющей в спектре регистрировали с учетом случайных ошибок, определяемых по Bendat J., Piersol A. [7].

Для каждого из рядов значений интервалов рассчитывали следующие значения [4]:

- ИН — нормализованный индекс напряжения по Р. М. Баевскому,
- M1 — среднее выборочное,
- K10 — коэффициент вариальности ритма,
- S1 — спектральная составляющая в диапазоне терморегуляционных волн,
- S2 — спектральная составляющая в диапазоне волн артериального давления (волны Майера),
- S3 — спектральная составляющая в диапазоне дыхательных волн.

Регистрацию ряда кардиоциклов проводили в фазу ортодоксального сна.

В фазу ортодоксального сна регистрировали динамические ряды 100–250 значений длительностей RR-интервала, а также длительности интервалов от начала зубца Р до начала его второй полуволны (PP1), и от начала зубца Р до начала зубца Q (R). При этом интервал PP1 интерпретировали, как время проведения сигнала от синусового узла до левого предсердия, а интервал PQ (PR) традиционно интерпретировали как время проведения сигнала от синусового до атриовентрикулярного узла. Схема, иллюстрирующая порядок измерения интервалов ЭКГ, и лежащая в основе интерпретации результатов схема распределения времени возбуждения [15] представлены на рисунке 2.

Статистический анализ проводили с использованием штатных программных средств пакета Statistica for Windows, ver. 6 (сер. № AX204B52115F60).

Достоверность различий значений количественных характеристик проводили с использованием критерия t Фишера–Стьюдента для независимых харак-

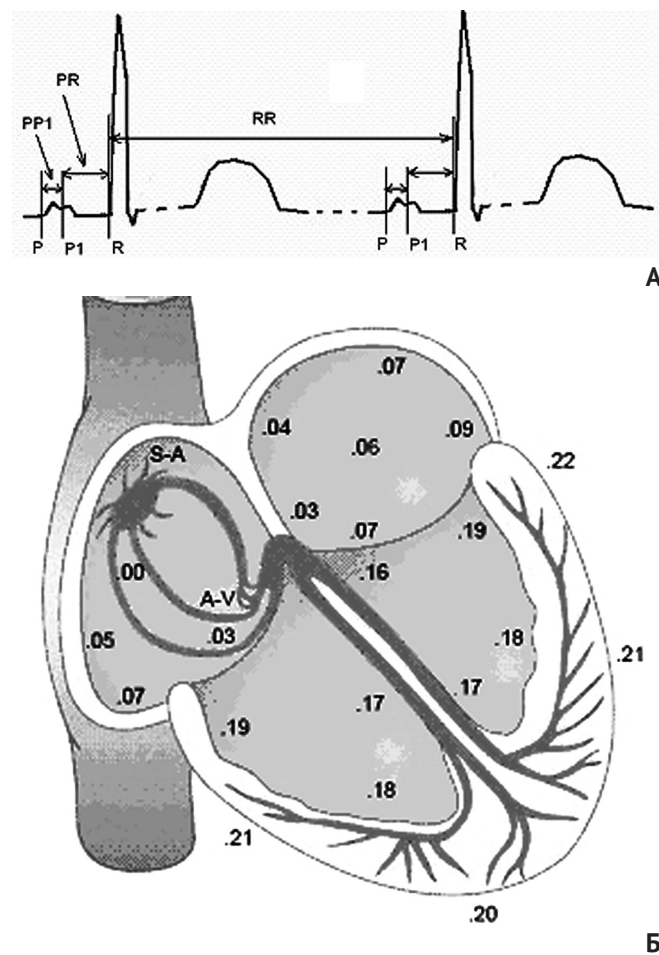


Рис. 2. А – схема измерения интервалов ЭКГ. Б – схема временного распределения (секунды) электрического импульса по сердцу [15]

Таблица 2

Максимальная информативность (баллов, из 100 возможных) характеристик ритма сердца новорожденного при классификации некоторых видов патологии беременности

№	Вид патологии беременности	Информативность (баллов)					
		M1	K10	ИН	S1	S2	S3
1	Отеки в 1-й половине	30	28	42	20	23	15
2	Острые заболевания в 1-й половине	22	28	23	12	14	18
3	Отеки во 2-й половине	20	26	18	24	12	18
4	Протеинурия во 2-й половине	25	23	26	8	12	13
5	Артериальная гипертензия во 2-й половине	34	20	22	5	13	8
6	Протеинурия в 1-й половине	35	23	23	4	15	13
7	Рвота в 1-й половине	20	18	12	4	23	12

теристик, априорно полагая распределения значений сравниваемых характеристик соответствующими нормальному закону. С целью исключения трудоемких операций по построению многопольных таблиц для анализа причинно-следственных связей в комплексах количественных и качественных характеристик, оценку информативности отдельных факторов проводили в ходе многофакторного математического моделирования — построения классификационных деревьев (Multivariate Exploratory Techniques: Classification Trees), предполагающего использование качественных признаков в качестве управляемой переменной. В качестве метода формирования бифуркаций как для качественных, так и для количественных управляющих переменных использовали метод дискриминант, исходную вероятность классификаций считали пропорциональной численности групп при равной цене ошибки классификации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При статистическом анализе результатов исследования новорожденных не было выявлено различий характеристик структуры ритма сердца у рожденных от матерей с нормально протекавшей беременностью и беременностью, протекавшей с осложнениями. Учет времени регистрации патологии беременности (первая половина, вторая половина, триместры) позволил выявить достоверные ($p < 0,04$) различия значений длительности кардиоцикла (M1) и вариабельности ритма (K10, ИН). Некоторые результаты оценки информативности характеристик структуры ритма сердца для выявления отдельных признаков патологии беременности на уровне симптомов представлены в таблице 2.

Представленные в таблице данные свидетельствуют, в первую очередь, о преимущественном изменении при наличии практически всех видов патологии M1, K10 и ИН. Спектральные составляющие ритма сердца значительно менее чувствительны, что может быть обусловлено небольшим объемом выборки и значительной вариабельностью самого паттерна регуляции у новорожденных.

Выявленные различия и факт необходимости учета времени регистрации патологии беременности, а также известные литературные данные о сроках и последовательности формирования сердечного осциллятора явились основанием для попытки построения пространственной модели распределения клеток-водителей ритма по пейсмейкерной зоне для детей, рожденных от матерей с нормально протекавшей беременностью, и от матерей с патологией беременности на разных ее этапах. Построение пространственных моделей распределения клеток-водителей ритма для новорожденных подтвердило наличие существенных различий в организации пейсмейкерной зоны у детей, рожденных от матерей с нормально протекавшей беременностью и от матерей с патологией первой и второй половины беременности. В случае нормально протекавшей беременности клетки-водители ритма диффузно распределены по пейсмейкерной зоне, полигон частот триггерных импульсов отдельных пулов, как правило, мономодален. В случае патологии первой половины беременности наблюдается более диффузное распределение клеток по пейсмейкерной зоне с меньшей долей участия каждой клетки-водителя ритма, полигон частот триггерных импульсов полимодален, что отражает, по-видимому, склонность к брадикардии и высокой вариабельностью ритма сердца. В случае патологии второй половины беременности пул клеток ограничен, они расположены более локально: меньшее количество клеток-водителей ритма расположены близко друг к другу, каждая из них запускает большее количество возбуждений (рис. 3).

Необходимо отметить, что амплитудные характеристики электрокардиограммы (амплитуда зубцов P, R, T, глубина зубцов Q и S во втором стандартном отведении), длительность интервалов PQ, QRS и QT, не были связаны с наличием патологии в раннем анамнезе ребенка. Это свидетельствует о значимо большей чувствительности тонких механизмов формирования сердечного осциллятора к повреждающим воздействиям.

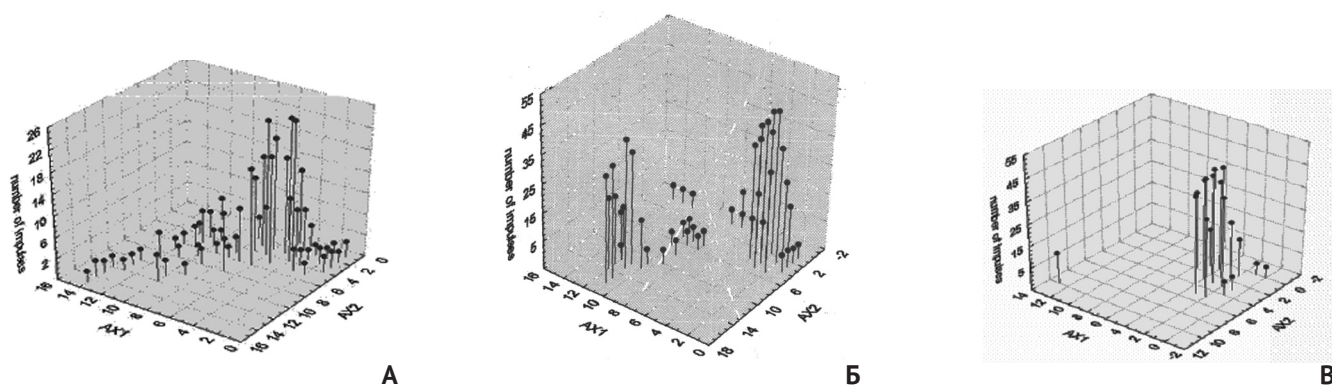


Рис. 3. Пространственная модель распределения клеток-водителей ритма сердца по пейсмекерной зоне у ребенка для случая нормально протекавшей беременности (А), для случая патологии первой половины беременности (Б) и для случая патологии второй половины беременности (В).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты достаточно убедительно свидетельствуют о том, что патология беременности в существенной мере определяет паттерн структуры ритма сердца в раннем неонатальном периоде развития ребенка. Это дает основания для распространения понятия «фетальное программирование» и на организацию периодической деятельности сердца. Если нарушения в течении беременности возникают на ранних сроках (до 20 недели) — это способствует формированию склонности к брадикардии и высокой variability ритма сердца. Патология беременности, возникающая на поздних сроках, приводит к высокой вероятности обнаружения у ребенка тахикардии и малой variability ритма сердца. Необходимо подчеркнуть, что причинно-следственные связи выявленной нами закономерности остаются неизвестными. Мы не склонны настаивать на использованной нами интерпретации распределения интервальных характеристик ЭКГ, как на отражающей истинные закономерности распределения клеток-водителей ритма по пейсмекерной зоне, хотя эта интерпретация и соответствует известным фундаментальным представлениям. Скорее, она является лишь иллюстрацией выявленных нами закономерностей. Дальнейшие исследования позволят детализировать наши представления о связи характеристик раннего анамнеза с характеристиками структуры ритма сердца до уровня, позволяющего формулировать решающие правила для определения групп риска развития сердечных дисритмий.

Интерпретация полученных нами результатов в терминах фундаментальных представлений о формировании сердечного осциллятора в онтогенезе [5, 21] приводит к выводу об этапности формирования систем регуляции сердечного ритма. На первом этапе следствием возникновения значимого внешнего по отношению к ребенку воздействия является повышение гетерохронности, которое,

видимо, надо расценивать как попытку адаптации на уровне клеток. На втором этапе — после организации системы регуляции ритма сердца — адаптационные процессы управляются центральными структурами, следствием чего является закономерное усиление периодических составляющих структуры ритма сердца [22].

ВЫВОДЫ

1. Патология первой половины беременности способствует развитию у ребенка брадикардии и большой variability ритма сердца, патология второй половины беременности — тахикардии и малой variability ритма сердца.
2. Наличие патологии беременности в существенной мере определяет значения практически всех характеристик структуры ритма сердца. К наиболее существенным управляющим факторам относятся токсикоз беременности (преэклампсия) в первой половине беременности и заболевания матери, сопровождавшиеся повышением температуры более 38 °C после 8 недель беременности.
3. Амплитудные характеристики электрокардиограммы, длительность интервалов PQ и QT в неонатальном периоде в значительно меньшей степени подвержены влиянию характеристик протекания беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Медицина; 2000.
2. Макаров Л.М. Лекарственная терапия нарушений ритма сердца у детей. Педиатрия. 2003; 2: 61–65.
3. Мищенко О.П., Климова Н.В., Савченко Е.А. и соавт. Нарушения сердечного ритма в педиатрической практике. Методическое пособие для врачей-педиатров. Благовещенск; 2004.
4. Часнык В.Г. Клинические основы использования анализа структуры ритма сердца в автоматизиро-

- ванных системах оценки состояния здоровья детей. Автореферат дис... д-ра. мед. наук. СПб.; 1994.
5. Часнык В.Г., Солодкова И.В., Аврусин С.Л., Дубко М.Ф., Шадрина О.В., Ваках Ахмад. Влияние патологии беременности на характеристики ритмической деятельности сердца ребенка. *Экология человека*. 2009; 5: 54–9.
 6. Anatoliotaki M., Papagiannis J., Stefanaki S. et al. Accelerated ventricular rhythm in the neonatal period: A review and two new cases in asymptomatic infants with an apparently normal heart. *Acta Paediatr*. 2004; 93: 1397–400.
 7. Bendat J., Piersol A. Measurement and analysis of random processes. M.: Mir; 1974.
 8. Bisgaard H., Vissing N.H., Carson C.G., Bischoff A.L., Følsgaard N.V., Kreiner-Møller E., Chawes B.L., Stockholm J., Pedersen L., Bjarnadóttir E., Thysen A.H., Nilsson E., Mortensen L.J., Olsen S.F., Schjørring S., Kroghfelt K.A., Lauritzen L., Brix S., Bønnelykke K. Deep phenotyping of the unselected COPSAC 2010 birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43 (12): 1384–94.
 9. Bonnemeier H., Ortak J., Wiegand U.K., et al. Accelerated idioventricular rhythm in the post-thrombolytic era: Incidence, prognostic implications, and modulating mechanisms after direct percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005; 10: 179–87.
 10. Bosquet L., Merkari S., Arvisais D., Aubert A. Is heart rate a convenient tool to monitor over-reaching? A systematic review of the literature. *Br.J. Sports Med*. 2008; 42 (9): 709–14.
 11. Cerutti S., Hoyer D., Voss A. Multiscale, multiorgan and multivariate complexity analyses of cardiovascular regulation. *Phil Trans R Soc A*. 2009; 367 (1892): 1337–58.
 12. Chang Y.L., Hsieh P.C., Chang S.D., Chao A.S., Liang C.C., Soong Y.K. Perinatal outcome of fetus with isolated congenital second degree atrioventricular block without maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 122 (2): 167–71.
 13. Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. *Nutr.Rev*. 2010; 68 (2): 87–98.
 14. Di Rienzo M., Parati G., Radaelli A., Castiglioni P. Baroreflex contribution to blood pressure and heart rate oscillations: time scales, time-variant characteristics and nonlinearities. *Phil Trans R Soc A*. 2009; 367 (1892):1301–18.
 15. Guyton A.C., Hall E. Textbook of Medical Physiology. 11th edition. Elsevier Sanders. 2006.
 16. Huikuri H.V., Perkiomaki J.S., Maestri R., Pinna G.D. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Phil Trans R Soc A*. 2009; 367 (1892): 1223–38.
 17. Jacobsen S.C., Gillberg L., Bork-Jensen J., Ribel-Madsen R., Lara E., Calvanese V., Ling C., Fernandez A.F., Fraga M.F., Poulsen P., Brøns C., Vaag A. Young men with low birth weight exhibit decreased plasticity of genome-wide muscle DNA methylation by high-fat overfeeding. *Diabetologia*. 2014; 57 (6): 1154–58.
 18. Massina Martial M., Bourguignon Astrid, Gérardb Paul. Study of Cardiac Rate and Rhythm Patterns in Ambulatory and Hospitalized Children. *Cardiology*. 2005; 103: 174–79.
 19. Sachdeep S. Rehsia, Dion Pepelassis, Ilan Buffo-Sequeira. Accelerated ventricular rhythm in healthy neonates. *Paediatr Child Health*. 2007; 12 (9): 777–79.
 20. Scheer F.A., Hilton M.F., Mantzoros C.S., Shea S.A. From the Cover: adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *PNAS*. 2009; 106 (11): 4453–58.
 21. Weinert D. Ontogenetic Development of the Mammalian Circadian System. *Chronobiology International*. 2005; 22 (2): 179–205.
 22. Ziemssen T., Reimann M., Gasch J., Rudiger H. Trigonometric regressive spectral analysis: an innovative tool for evaluating the autonomic nervous system. *J Neural Transm*. 2013; 120 Suppl 1: 27–33.
 23. The American Heritage Medical Dictionary. Доступно: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/cardiac+dysrhythmia> (цитировано 19.10.2014).

CHARACTERISTICS OF PREGNANCY AS DETERMINANTS OF CARDIAC OSCILLATOR OF A BABY IN THE EARLY NEONATAL PERIOD OF LIFE

Wakah A., Solodkova I.V., Kornishina T.L., Malkina E.V., Shadrina O.V., Adrianov A.V., Chasnyk V.G.

◆ **Resume.** In order to assess the influence of course of pregnancy upon rate and rhythm of heartbeat of a baby in the early neonatal period of life, parameters of babies' cardiac oscillators were described in terms of power spectral density function calculated for rows of 100–250 consecutive ECG RR-intervals registered during orthodox sleep. Correlation of heart rhythm characteristics, ECG patterns of a baby during first 5 days after delivery and parameters of pregnancy described both in terms of nosology and symptoms (122 parameters in total) were analyzed. 160 newborns were enrolled in the study. Drug abuse, impossibility to fill in the query form or informal consent, severe disease of baby, gestational age less than 28 weeks and/or body weight at birth less than 1500 grams were specified as major exclusion criteria. It was shown that preeclampsia during the first half of pregnancy and women's illness, associated with body temperature higher than 38 degrees Celsius after 8 week of pregnancy are among major determinants of babies' cardiac oscillator in the early neonatal period of life, but they don't affect the ECG wave amplitude and the duration of PQ and QT intervals. Pregnancy

complicated during the first half promotes bradycardia and high heart rate variability and pregnancy complicated during the second half promotes tachycardia and low heart rate variability in babies during at least 5 days after delivery. Hypothetical spatial models of pacemaker areas were proposed for cases of normal pregnancy, pregnancy complicated in the first half and pregnancy complicated in the second half.

◆ **Key words:** pregnancy; newborn; heart rhythm; spectral analysis; ECG.

REFERENCES

1. Makarov L.M. Kholterovskoe monitorirovanie [Holter monitoring]. M.: Meditsina; 2000.
2. Makarov L.M. Lekarstvennaya terapiya narusheniy ritma serdtsa u detey [Drug therapy of cardiac arrhythmias in children]. *Pediatrics*. 2003; 2: 61–65.
3. Mishchenko O.P., Klimova N.V., Savchenko E.A. et al. Narusheniya serdechnogo ritma v pediatricheskoy praktike [Cardiac arrhythmias in pediatric practice]. Metodicheskoe posobie dlya vrachey-pediatrov. Blagoveshchensk; 2004.
4. Chasnyk V.G. Klinicheskie osnovy ispol'zovaniya analiza struktury ritma serdtsa v avtomatizirovannykh sistemakh otsenki sostoyaniya zdorov'ya detey [Clinical foundations for the use of analysis patterns of heart rate in automated systems assess the state of children's health]. *Avtoreferat dis... d-ra. med. nauk. SPb*; 1994.
5. Chasnyk V.G., Solodkova I.V., Avrusin S.L., Dubko M.F., Shadrina O.V., Vakakh Akhmad. Vliyaniye patologii beremennosti na kharakteristiki ritmicheskoy deyatel'nosti serdtsa rebenka [The influence of pregnancy pathology on the characteristics of the rhythmic activity of the heart of a child]. *Ekologiya che-loveka*. 2009; 5: 54–9.
6. Anatoliotaki M., Papagiannis J., Stefanaki S. et al. Accelerated ventricular rhythm in the neonatal period: A review and two new cases in asymptomatic infants with an apparently normal heart. *Acta Paediatr*. 2004; 93: 1397–400.
7. Bendat J., Piersol A. Measurement and analysis of random processes. M.: Mir; 1974.
8. Bisgaard H., Vissing N.H., Carson C.G., Bischoff A.L., Følsgaard N.V., Kreiner-Møller E., Chawes B.L., Stokholm J., Pedersen L., Bjarnadóttir E., Thyssen A.H., Nilsson E., Mortensen L.J., Olsen S.F., Schjørring S., Krogfelt K.A., Lauritzen L., Brix S., Bønnelykke K. Deep phenotyping of the unselected COPSAC 2010 birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43 (12): 1384–94.
9. Bonnemeier H., Ortak J., Wiegand U.K., et al. Accelerated idioventricular rhythm in the post-thrombolytic era: Incidence, prognostic implications, and modulating mechanisms after direct percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005; 10: 179–87.
10. Bosquet L., Merkari S., Arvisais D., Aubert A. Is heart rate a convenient tool to monitor over-reaching? A systematic review of the literature. *Br.J. Sports Med*. 2008; 42 (9): 709–14.
11. Cerutti S., Hoyer D., Voss A. Multiscale, multiorgan and multivariate complexity analyses of cardiovascular regulation. *Phil Trans R Soc A*. 2009; 367 (1892): 1337–58.
12. Chang Y.L., Hsieh P.C., Chang S.D., Chao A.S., Liang C.C., Soong Y.K. Perinatal outcome of fetus with isolated congenital second degree atrioventricular block without maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 122 (2): 167–71.
13. Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases. *Nutr.Rev*. 2010; 68 (2): 87–98.
14. Di Rienzo M., Parati G., Radaelli A., Castiglioni P. Baroreflex contribution to blood pressure and heart rate oscillations: time scales, time-variant characteristics and nonlinearities. *Phil Trans R Soc A*. 2009; 367 (1892):1301–18.
15. Guyton A.C., Hall E. Textbook of Medical Physiology. 11th edition. Elsevier Sanders. 2006.
16. Huikuri H.V., Perkiomaki J.S., Maestri R., Pinna G.D. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Phil Trans R Soc A*. 2009; 367 (1892): 1223–38.
17. Jacobsen S.C., Gillberg L., Bork-Jensen J., Ribel-Madsen R., Lara E., Calvanese V., Ling C., Fernandez A.F., Fraga M.F., Poulsen P., Brøns C., Vaag A. Young men with low birth weight exhibit decreased plasticity of genome-wide muscle DNA methylation by high-fat overfeeding. *Diabetologia*. 2014; 57 (6): 1154–58.
18. Massina Martial M., Bourguignon Astrid, Gérard Paul. Study of Cardiac Rate and Rhythm Patterns in Ambulatory and Hospitalized Children. *Cardiology*. 2005; 103: 174–79.
19. Sachdeep S. Rehsia, Dion Pepelassis, Ilan Buffo-Sequeira. Accelerated ventricular rhythm in healthy neonates. *Paediatr Child Health*. 2007; 12 (9): 777–79.
20. Scheer F.A., Hilton M.F., Mantzoros C.S., Shea S.A. From the Cover: adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *PNAS*. 2009; 106 (11): 4453–58.
21. Weinert D. Ontogenetic Development of the Mammalian Circadian System. *Chronobiology International*. 2005; 22 (2): 179–205.
22. Ziemssen T., Reimann M., Gasch J., Rudiger H. Trigonometric regressive spectral analysis: an innovative

tool for evaluating the autonomic nervous system. J Neural Transm. 2013; 120 Suppl 1: 27–33.

23. The American Heritage Medical Dictionary. Доступно: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/cardiac+dysrhythmia> (цитировано 19.10.2014).

◆ Информация об авторах

Ваках Ахмад — канд. мед. наук, кардиолог. Независимый госпиталь. Эр-Рияд, Саудовская Аравия. E-mail: wakah@hotmail.com. *Wakah Ahmad* — MD, PhD, Cardiologist. Independent Hospital. Ar-Riyadh, Saudi Arabia. E-mail: wakah@hotmail.com.

Солодкова Ирина Владимировна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: isolodkova@mail.ru. *Solodkova Irina Vladimirovna* — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: isolodkova@mail.ru.

Корнишина Татьяна Леонидовна — ассистент кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tk.06@mail.ru. *Kornishina Tat'yana Leonidovna* — Assistant Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: tk.06@mail.ru.

Малкина Елизавета Викторовна — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elizaveta.malkina23@mail.ru. *Malkina Elizaveta Viktorovna* — MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elizaveta.malkina23@mail.ru.

Шадрина Ольга Викторовна — канд. мед. наук, научный сотрудник. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». 677009, Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4. E-mail: shadrinaolga@rambler.ru. *Shadrina Ol'ga Viktorovna* — MD, PhD, Researcher. Yakut Research Center for Complex Medical Problems. 4, Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677009, Russia. E-mail: shadrinaolga@rambler.ru.

Адрианов Андрей Викторович — д-р. мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: adrianov-av@mail.ru. *Adrianov Andrey Viktorovich* — MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: adrianov-av@mail.ru.

Часнык Вячеслав Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com. *Chasnyk Vyacheslav Grigoryevich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com.

ФОРМИРОВАНИЕ СЕНСОМОТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРОДУКЦИИ СЛОГА НА НАЧАЛЬНОМ ЭТАПЕ УСВОЕНИЯ ЧТЕНИЯ

© А. Н. Корнев¹, Э. И. Столярова², Е. И. Гальперина¹, Д. М. Гийемар³

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

²ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова», Санкт-Петербург;

³ФГБУН «Институт Эволюционной Физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Когнитивные механизмы формирования навыка чтения у детей изучены недостаточно. Применительно к русской письменности вопрос не изучен совсем. В связи с особенностями русской письменности центральное положение в развитии навыка чтения занимает слогообразование. В статье представлены результаты лонгитюдного исследования фонетических и временных характеристик слогообразования у детей первого класса на начальном этапе освоения чтения. Рабочей гипотезой исследования является предположение о существовании нескольких индивидуально-типологических стратегий овладения навыком чтения. В эксперименте участвовали 40 детей из общеобразовательной школы, которые еще не овладели к началу 1 класса навыком чтения целыми словами. Исследование проводилось индивидуально и состояло из двух типов заданий: I – чтение стимулов (букв, слогов, слов, квазислов) и II – повторение аналогичных звуковых стимулов. Фонограммы анализировались посредством компьютерных программ PRAAT 5.2.16, Gold Wave и авторской компьютерной программы. Оценивались временные и фонетические характеристики чтения букв и слогов (СГ, ГС), подсчитывался индекс simultанности распознавания слога детьми. Выявлены статистически значимые различия в основных фонетических и временных характеристиках между результатами в начале 1 класса (Э1) и через 3 месяца (Э2). Обнаружены индивидуальные качественные и количественные различия в динамике изменений изучаемых параметров. Показано, что в ходе становления навыков чтения происходит переход от параллельных процессов распознавания графического слога к последовательным процессам распознавания графического и синтеза фонетического слога. Обсуждаются вариативность стратегий распознавания и синтеза слогов у детей, а также индивидуальные стратегии.

Ключевые слова: чтение; обучение; усвоение; слог; артикуляция; фонетика; стратегии.

ВВЕДЕНИЕ

Исследованию механизмов чтения у взрослых посвящено большое количество работ [23, 26]. Меньше изучен процесс и механизмы овладения чтением детьми. В большинстве работ этот процесс рассматривается с точки зрения информационно-семиотического подхода: от распознавания букв и перекодирования их по правилам орфографии в ряд фонем с последующим соотнесением с ментальным словарем [17–19, 25, 29–30], в основном на материале английского языка. Особенность русской письменности заключается в том, что при кодировании (письме) и декодировании (чтении) важную роль играет слоговой принцип русского письма [7]. В связи с этим синтез артикуляторной программы фонетического слога, соответствующего графическому слогу, в русской письменности имеет определенные отличия от других языков [22]. Малоизученным на материале русского языка остается сенсомоторный аспект артикуляторного компонента, которому обычно отводится служебная роль финальной фазы речепроизводства при чтении вслух. Однако известно, что даже при чтении молча скрытое артикулирование присутствует и у зрелых чтецов [8], а у начинающих — всегда сопровождается фонацией [3]. Такая закономерность позволяет предположить, что артикуляционный компонент

играет важную роль в процессе чтения. Это связано с феноменом «внутренней речи», впервые описанной Л. С. Выготским [2, 8]. Внутренняя речь может сопровождаться видимой артикуляцией в сочетании с фонацией, а может осуществляться на субвокальном уровне.

Иными словами, чтение — не только языковой, но и артикуляторный навык. Поэтому к данному процессу приложимы уже известные закономерности формирования двигательных навыков. Согласно теории Н. А. Бернштейна [1], важным показателем зрелости формирующегося навыка является степень его автоматизированности и вариативности временных и пространственных характеристик. Характерной чертой незрелого навыка, как известно, является необходимость сознательного контроля над ведущим уровнем его моторного программирования и дискретность регуляции отдельных его компонентов. Это, в свою очередь, влияет и на темповые характеристики, т. е. на время реакции.

Известно, что в процессе формирования навыка чтения процесс преобразования графических слов в фонологические слова и в артикуляционно-фонационные комплексы становится все менее дискретным [12, 16, 24]. Экспериментальные исследования чтения у детей в норме и при дислексии позволили выдвинуть гипотезу о существова-

нии т.н. «оперативных единиц чтения» (ОПЕЧ). ОПЕЧ — это буква или комплекс букв (слог, слово, словосочетание), который опознается одновременно и соотносится с артикуляторной программой как целостная перцептивно-категориальная структура [5, 6]. ОПЕЧ в процессе формирования навыка чтения являются единицами рекодирования, т.е. перевода графической структуры слова в фонологическую и единицами хранения в оперативной памяти. Экспериментальные исследования показали, что при чтении квазислов время опознания одной ОПЕЧ не зависит от количества знаков, ее составляющих [6]. Согласно нашей гипотезе, распознавание буквосочетаний, превышающих одну ОПЕЧ, выполняется посредством двух или более операций. Многооперационные задачи, как известно, могут решаться параллельно или последовательно [9, 12]. Есть основания полагать, что по мере совершенствования навыка чтения последовательные стратегии сменяются параллельными. Сравнение временных затрат (времени реакции или суммарного времени выполнения задачи) при выполнении заданий на чтение (называние) букв, слогов разной сложности и квазислов могут служить свидетельством того, какие ОПЕЧ ребенок использует при чтении.

В данной работе мы приводим результаты исследования когнитивных стратегий распознавания и синтеза двухбуквенного слога (СГ или ГС). Одной из задач настоящего исследования являлось изучение особенностей фонетических и временных характеристик слогообразования у детей на начальном этапе освоения чтения и индивидуальные «маршруты» изменений этих характеристик на протяжении 3 первых месяцев обучения.

МЕТОДИКА

Исследование проводилось трижды за учебный год: в октябре (Э1), январе (Э2) и апреле (Э3).

Испытуемые. В качестве испытуемых были отобраны 40 учащихся из первых классов одной школы. В группу включались все дети, у которых по данным скрининг-исследования навык чтения был не выше, чем чтение по слогам; те, кто читал целыми словами, в группу не включались.

Задания и стимулы. Исследование проводилось индивидуально и состояло из двух типов заданий: I — чтение стимулов и II — повторение звуковых стимулов. В первом типе заданий в свободном временном режиме на монитор однородными сериями последовательно предъявлялись следующие стимулы: 1) буквы (Л, И, М, У, С, Ш, Е, З, Х, О, Л, М, А, Ш, Е) и 2) двухбуквенные слоги (АК, ИМ, ШО, ОШ, ШИ, СО, МИ, МЯ, МЭ, НО, ОН, НИ, ЯМ). В рамках

всего эксперимента предъявлялись и другие стимулы, которые не обсуждаются в данной публикации. Во втором типе заданий через наушники бинаурально подавались звуковые стимулы (звуки, слоги), которые дети должны были повторить. Этот тип заданий использовался для выявления особенностей артикуляции слога при чтении по сравнению с повторением. Эксперименту предшествовала обучающая сессия, в ходе которой после инструкции предъявлялись 3 буквы и 3 слога, не входящие в основной набор стимулов. Ответы детей записывались в wav-файлы и анализировались посредством компьютерных программ PRAAT 5.2.16 и Gold Wave независимо тремя аудиторами.

Анализ. Всего было проанализировано 2240 речевых сигналов (букв и слогов) у 40 детей. При анализе ответов, полученных при чтении и повторении оценивались: 1) длительность слога; 2) относительная длительность гласного и согласного в слоге при повторении и при чтении; 3) спектральные признаки коартикуляции в слогах; 4) время реакции (ВР) и «индекс simultанности опознания» (ИСО). При анализе ВР учитывались только правильные ответы. Анализ стратегий, используемых детьми, производился на основе таких показателей, как фонетические характеристики произнесения слога при чтении (по данным аудиторского анализа речевых сигналов), величине времени реакции (ВР) распознавания графических слогов и ВР распознавания отдельных букв, составляющих этот слог. Как известно, ВР при идентификации и назывании образов или знаков включает время опознания образа и время принятия решения о его соответствии определенной единице заданного алфавита знаков или фигур [28]. Таким образом, если комплекс двух знаков опознается последовательно, то значение ВР будет равно или превышать сумму ВР каждого знака в отдельности. В математическом выражении это будет выглядеть так: $ВР_{сл} \geq (ВР_г + ВР_р)$. Количественный показатель индекса simultанности опознания (ИСО) вычисляли по формуле: $ВР_{сл} / (ВР_г + ВР_р)$. Теоретически при полностью аналитическом опознании слога (это означает, что первичный синтез слога отсутствует) $ИСО \geq 1$, а при полностью синтетическом опознании $ИСО \leq 0,5$. Иначе говоря, в последнем случае графический слог опознается как целостное образование, и на это затрачивается столько же времени, сколько и на опознание одной буквы. Кроме того что ИСО является показателем стратегии распознавания, он отражает время, затраченное на синтез слога или на поиск уже существующей в памяти силлабемы [13, 24]. Чем больше ИСО, тем дольше принимается решение о том, какой слоговой артикуляционной программе (силлабеме) соответствует графический слог.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эксперимент 1

Чтение букв. Анализ качества и времени реакции (ВР) чтения букв в Э1 показал, что у большинства детей уже в октябре это не вызывает затруднений и выполняется быстро и успешно. Число ошибок в группе было весьма незначительным (не более 14% у 4 детей, а у остальных — 0). 29 детей (73%) использовали при назывании алфавитные наименования букв (С — сэ или эс, М — мэ или эм). Среднегрупповое ВР называния букв составило 0,763 с (σ — 0,21), ВР слогов — 1,3 с (σ — 0,53).

Величина стандартного отклонения (σ), как показателя дисперсии и вариативности ВР ответов на разные буквы у одного и того же ребенка, в среднем по группе равнялась 0,214 с. Аналогичный показатель для слогов — 0,48 с.

Чтение слогов. Результаты чтения слогов в компьютерном тесте показали, что степень сформированности навыка синтеза слога варьирует у детей в широком диапазоне: от полного отсутствия до частично автоматизированного состояния (табл. 1). 6 (15%) детей не умели сливать слоги и называли их побуквенно: МИ — [мэ..и], ШО — [шэ..о]¹. У остальных детей среднее ВР называния слогов было достоверно большим, чем ВР называния букв (соответственно 1,303 с и 0,7 с; $P < 0,0001$).

Сравнительный анализ временных параметров речевых сигналов при чтении и повторении показал, что длительность слогов при чтении была достоверно больше, чем при повторении ($P < 0,001$) (табл. 2). В среднем по группе гласные были достоверно длиннее при чтении, а согласные по длительности не раз-

личались при чтении и повторении. Однако у 6 детей наблюдалась обратная картина: при чтении они затягивали артикуляцию согласного, т.е. время произношения согласного при чтении было существенно больше, чем при повторении (табл. 2, п/гр. 3).

Анализ распределения ВР детей в группе показал, что состав группы неоднороден по временным характеристикам чтения букв и слогов. У 35 детей (87%) ВР при назывании разных букв различалось незначительно (средняя величина ВР — 0,7 с, $\sigma = 0,15$ с). Это позволяет заключить, что к моменту исследования у этих детей ассоциация между буквой и артикуляторной программой фонации релевантного звука была автоматизирована. 5 детей существенно отставали по этому показателю: среднее ВР называния букв равнялось 1,21 с и варьировало в широком диапазоне от 0,54 с до 3,2 с ($\sigma = 0,65$ с). 6 детей, как указано выше, не были способны к синтезу слога. Остальные дети артикулировали слог более или менее слитно. Анализ фонетических и временных характеристик выявил ряд особенностей, характеризовавших способ или стратегию синтеза и степень автоматизированности навыка. Следуя принципу максимального подобия, мы отобрали 4 эталонные подгруппы детей, однородные по показателям стратегии. В них вошли 22 ребенка (55%). У остальных детей наблюдались смешанные стратегии. Подгруппа № 1 ($n=6$) включала детей, не владевших синтезом слога. Они читали слоги аналитически, побуквенно. Подгруппа № 2 ($n=4$) состояла из детей, владевших автоматизированным синтезом слогов, имевших низкие значения ВР и ИСО. Подгруппа № 3 ($n=6$) включала детей, общей чертой которых были высокие значения ВР, ИСО и большее время артикуляции первого согласного по сравнению с по-

¹ При подсчете ВР в Э1 результаты этих детей исключались

Таблица 1

Средние значения ВР и ИСО при чтении букв и слогов в подгруппах детей

Подгруппа	n	ВР при чтении букв (с)	σ	ВР при чтении слогов (с)	σ^1	ИСО	σ^2	σ^3
Подгруппа 1	6	0,96	0,41	—	—	—	—	—
Подгруппа 2	4	0,61	0,12	0,68	0,21	0,57	0,22	0,1
Подгруппа 3	6	0,91	0,36	1,28	0,44	0,74	0,33	0,28
Подгруппа 4	6	0,75	0,19	1,47	0,53	0,97	0,44	0,29

σ^1 — среднее в подгруппе детей значение стандартного отклонения времени реакции (ВР) называния каждой буквы от среднего в совокупности букв-стимулов; σ^2 — среднее в подгруппе детей значение стандартного отклонения ИСО каждого слога в совокупности слогов-стимулов; σ^3 — стандартное отклонение средних ИСО в подгруппе детей. Индекс simultaneity of recognition (ИСО) вычисляли по формуле: $ВР_{сл}/(ВР_{с} + ВР_{гр})$

Таблица 2

Длительность согласного (абсолютная и относительная) в слогах у детей подгрупп 2 и 3

Средняя длительность согласного в слоге (с)										
Слог	МЭ		МИ		НИ		НО		ШИ	
Согласный	М	доля в слоге	М	доля в слоге	Н	доля в слоге	Н	доля в слоге	Ш	доля в слоге
Подгруппа 2	0,185	0,3	0,122	0,25	0,125	0,3	0,133	0,25	0,248	0,45
Подгруппа 3	0,44	0,45	0,346	0,58	0,235	0,4	0,284	0,42	0,405	0,56

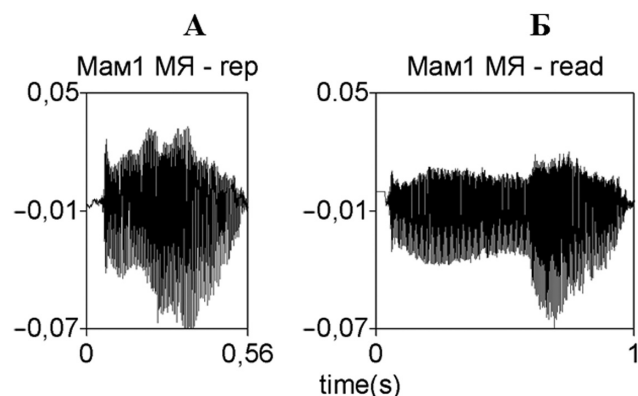


Рис. 1. Осциллограммы речевых сигналов Мам в Э1: А — при повторении и Б — при чтении слога МЯ

вторением и с аналогичным показателем у представителей других подгрупп (табл. 1). Доля согласного у них была существенно выше, чем у других детей (табл. 2, рис. 1). Дети подгруппы 4 ($n=6$) использовали так называемое «двойное чтение»: сначала про себя или шепотом произносили слог аналитически или полусинтетически, а затем — вслух целостно.

Для оценки когнитивной стратегии распознавания и синтеза слога (параллельной или последовательной, сукцессивной или симультанной) рассчитывался индекс симультанности опознания (ИСО). У 4 детей подгруппы 2 были получены наиболее низкие значения ИСО (0,62). ВР при назывании слогов не отличалось от ВР при назывании букв (табл. 1). Это свидетельствует о том, что дети распознают слог как целостный комплекс. Еще одним подтверждением этого была низкая вариативность ВР распознавания разных слогов ($\sigma^1=0,27$ с).

У детей остальных 3 подгрупп операции синтеза слога были сформированы слабо, выполнялись с опорой на сукцессивную стратегию распознавания. Аудиторский анализ чтения слогов показал, что дети со слабым навыком синтеза слога применяли при чтении разные тактические уловки. Часть детей «затягивали» артикуляцию первого согласного² (подгруппа 3) (рис. 1), другие (подгруппа 4) — использовали так называемое «двойное чтение»: сначала про себя или шепотом произносили слог аналитически или полусинтетически, а затем — вслух целостно.

Эксперимент 2

Повторное тестирование, проведенное с детьми экспериментальной группы в январе по той же схеме с теми же стимулами выявило динамику качественных и количественных среднегрупповых показателей. Среднее ВР чтения букв в январе (Э2) несколько увеличилось, но разница не достигла достоверного уровня: 0,839 с по сравнению с 0,763 с в октябре. Подобная тенденция оказалась для нас неожиданной. Возможным объяснением этого может быть тот факт, что в октябре по программе 1 класса у детей был так называемый «букварный период», т. е. регулярно тренировалось запоминание звукобуквенных связей, что активизировало соответствующие мнестические следы. Это могло облегчить детям актуализацию звукобуквенных связей при выполнении заданий компьютерного теста и сократить время реакции (табл. 3, 4).

² Давая тем самым себе дополнительное время для выполнения синтеза слога

Таблица 3

Среднегрупповые характеристики чтения слогов в Э1 и Э2

Стимулы		Э1	Э2
Буквы	ВР	0,76	0,85
	σ	0,21	0,19
Слоги	ВР	1,32	1,01
	σ	0,48	0,29
	ИСО	0,89	0,68**
	σ	0,42	0,16**
* — $P < 0,005$; ** — $P < 0,001$			

Таблица 4

Средние значения ВР и ИСО при чтении букв и слогов в подгруппах 2, 3 и 4 в Э2

Подгруппа	n	ВР при чтении букв, с	σ букв	ВР при чтении слогов, с	σ^1	ИСО	σ^2	σ^3
Подгруппа 2	4	0,81	0,18	0,8	0,19	0,53	0,12	0,02
Подгруппа 3	6	0,90	0,17	1,10	0,27	0,66	0,16	0,09
Подгруппа 4		0,85	0,21	1,15	0,4	0,74	0,27	0,2
Подгруппа 1	6	0,82	0,19	1,32	0,38	0,84	0,26	0,19

σ^1 — среднее в подгруппе детей значение стандартного отклонения времени реакции (ВР) называния каждой буквы от среднего в совокупности букв-стимулов; σ^2 — среднее в подгруппе детей значение стандартного отклонения ИСО каждого слога в совокупности слогов-стимулов; σ^3 — стандартное отклонение средних ИСО в подгруппе детей. Индекс симультанности опознания (ИСО) вычисляли по формуле: $ВР_{сл}/(ВР_{с} + ВР_{пр})$

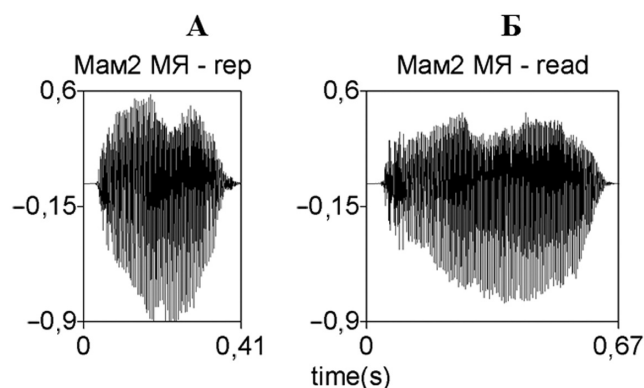


Рис. 2. Осциллограммы речевых сигналов Мам в Э2: А – при повторении и Б – при чтении слога МЯ

Среднее по группе ВР чтения слогов в январе достоверно уменьшилось (соответственно 1,321 с и 1,05 с; $p < 0,007$). Прогресс в освоении синтеза слогов при чтении особенно заметно проявился в двух показателях: 1) снижении вариативности ВР при чтении разных слогов одним и тем же ребенком, т.е. повышении стабильности навыка (среднее значение стандартного отклонения уменьшилось с 0,48 с до 0,29 с; $p < 0,0001$) и 2) в уменьшении ИСО, как показателя симультанизации распознавания графических слогов и совершенствования синтеза артикуляторной программы (с 0,89 до 0,68; $p < 0,0005$). У многих детей сократилась и длительность речевого сигнала при чтении (рис. 2).

В данном исследовании нас интересовал вопрос, в какой мере индивидуальные различия в качественно-количественных характеристиках чтения, способе, стратегиях овладения навыками сохраняются в динамике. Иными словами, являются ли индивидуальные стратегии синтеза слога устойчивыми характеристиками или они носят случайный, временный характер. Для выяснения этого вопроса был проведен сопоставительный анализ основных, описанных выше характеристик, полученных в октябре и в январе в одних и тех же подгруппах испытуемых (подгруппах 1, 2, 3 и 4).

Как видно в таблице 4, различия в усвоении звукобуквенных ассоциаций (т.е. в назывании букв), которые наблюдались в октябре между детьми 1–4-й подгрупп нивелировались через 3 месяца обучения. Аналогичные перемены произошли и со стандартными отклонениями. Это означает, что к январю ассоциации между буквами и звуками упрочились и автоматизировались, а индивидуальные различия во временных характеристиках исчезли. Анализ временных показателей чтения слогов выявил отчетливую положительную динамику ВР в 1, 3 и 4-й подгруппах (рис. 2). Фонетический анализ речевых сигналов показал, что в первой под-

группе произошло кардинальное изменение: дети освоили синтез слога (табл. 3). Во второй подгруппе значимых перемен не произошло, наблюдалось даже незначительное увеличение ВР. Более информативным оказалось сравнение значений ИСО в двух экспериментах (рис. 3, 4, 5).

Как видно на рисунке 4, ИСО существенно снизился у детей 3-й и 4-й подгрупп. Аналогично, в этих же подгруппах уменьшилось значение стандартного отклонения, как показателя вариативности применяемой стратегии при чтении разных

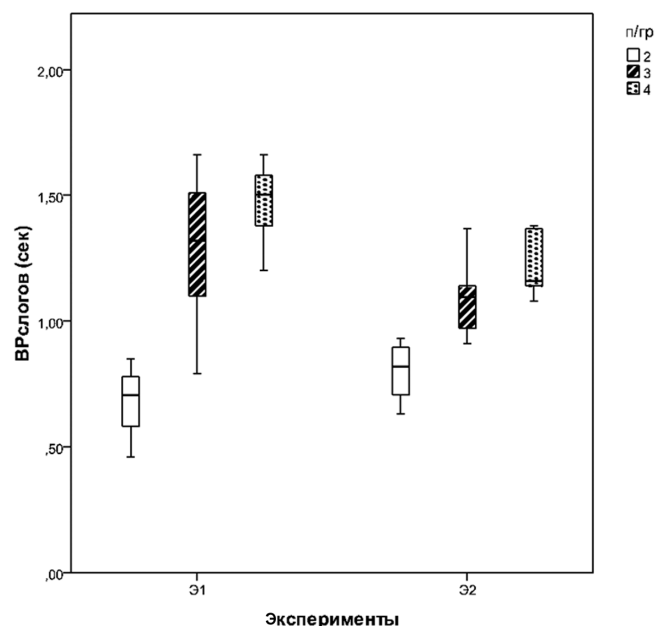


Рис. 3. Время реакции чтения слогов в подгруппах 2, 3 и 4 в экспериментах 1 (Э1) и 2 (Э2)

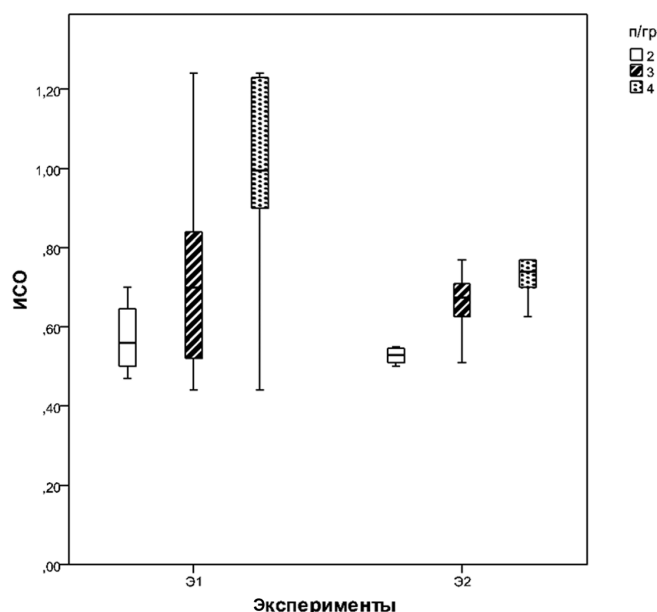


Рис. 4. в подгруппах 2, 3 и 4 в экспериментах 1 (Э1) и 2 (Э2)

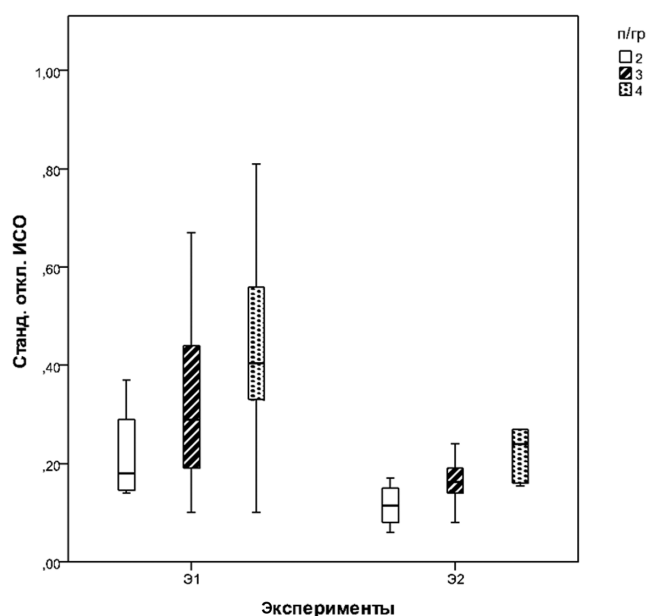


Рис. 5. Динамика показателя вариальности стратегий чтения – стандартного отклонения ИСО (станд. откл. ИСО) у детей подгрупп 2, 3 и 4 в экспериментах 1 (Э1) и 2 (Э2)

слов. Тем не менее, в январе сохранялись те же межгрупповые различия ИСО, что и в октябре. Дети подгруппы 1 к январю освоили навык синтеза слогов, но по всем показателям отставали от детей остальных подгрупп.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как отмечалось выше, существует достаточно свидетельств, что, овладевая чтением, дети сначала запоминают соответствие звуков и обозначающих их букв (букварный принцип), а затем овладевают навыком декодирования, т.е. чтением слов. Промежуточный этап: между умением опознавать и называть буквы и способностью прочесть и понять значение прочитанного слова остается слабо изученным. Мультисиллабические языки (например, немецкий, итальянский, финский, русский) в этом плане изучены особенно слабо. Данные, полученные в настоящем исследовании, показали, что вслед за образованием звукобуквенных связей у детей следует этап овладения навыками синтеза слога. Это согласуется с многочисленными наблюдениями педагогов и психологов [4, 10, 12, 16, 24]. Однако, как отмечалось выше, мало известно о стратегиях и сенсомоторных механизмах овладения синтезом слога. Значения времени реакции чтения букв и слогов, полученные в двух экспериментах, свидетельствуют, что уже к концу первого полугодия у большинства детей происходит автоматизация артикуляторных программ называния букв. Кроме сокращения ВР об этом сви-

детельствует уменьшение стандартного отклонения ВР от среднего по группе стимулов-букв, предъявленных каждому ребенку. Как и ожидалось, значения ВР при чтении стимулов-слов существенно превышали аналогичные показатели при чтении букв. Оставалось неясным: эта разница объясняется только большим числом знаков в слоге (2 буквы) или выполнением дополнительной когнитивной операции синтеза моторной программы слога с учетом слогового принципа письма. Если предположить, что при чтении слога из двух букв ребенок сначала опознает последовательно каждую букву, после чего осуществляет синтез целостного артикуляторного комплекса, ВР слога должно равняться сумме ВР каждой из букв и времени, затраченного на синтез (стратегия А) [17]. В таком случае следует ожидать, что ВР слога будет превышать сумму ВР входящих в него букв. Индекс ИСО соответственно должен быть >1 . Если предположить, что опознание букв, из которых состоит слог, происходит параллельно, а потом выполняется синтез (стратегия Б), то значение ВР будет находиться в интервале $0,5 \leq \text{ВР} \leq 1$. Если, наконец, слог опознается как целостный комплекс, ассоциированный с силлабемой (стратегия В), то значение ИСО будет $0,5$ и меньше. Числовые значения ИСО, полученные в начале учебного года (Э1) показывают, что у 6 детей (18%) ИСО превышал единицу³. Из этого можно сделать вывод, что эти дети при чтении слогов применяли стратегию А. У 27 детей (80%) показатели ИСО соответствовали стратегии Б, и только 6% детей (2 чел.) использовали стратегию В. Многие дети (подгруппа 3) осуществляли синтез лишь со второй попытки: сначала шепотом или про себя, а затем вслух целостно. Анализ речевых реакций позволяет предположить, что синтез слога у таких детей происходит только на акустическом уровне. Услышав свою, еще неполноценную артикуляционную реализацию, дети, скорее всего, догадываются по звуковому сходству, на какой слог это похоже и называют его целостно.

При исследовании в январе (Э2) распределение значений ИСО, как показателя стратегии, изменилось: стратегия Б ($\text{ИСО} > 1$) наблюдалась у 38 (95%), а стратегия В ($\text{ИСО} \leq 0,5$) по-прежнему только у 2 детей (5%). При этом надо учесть, что данные распределения отражают средние показатели чтения каждым ребенком 13 слогов. ИСО отдельных слогов свидетельствовало, что стратегии, используемые одним и тем же ребенком могут меняться от стратегии А до стратегии В. В последнем случае слог соотносился с артикулемой целостно, что можно объяснить его высокой частотностью в индивидуальном опыте

³ В это число не включались дети, читавшие слог побуквенно.

ребенка. Иначе говоря, в процессе овладения навыком распознавания и синтеза слогов некоторые дети по существу используют одновременно 2 стратегии: аналитическую (последовательное рекодирование), а для некоторых более знакомых слогов — холистическую (целостное опознание слога и ассоциация его с силлабемой) [16]. В случаях использования 2-й стратегии стандартное отклонение ВР и ИСО достигало высоких значений: соответственно 0,34–0,71 и 0,24–0,55. Вариативность ИСО (σ) тесно коррелировала с величиной ИСО и стандартным отклонением ВР слогов: коэффициент корреляции Пирсона был равен соответственно 0,76 и 0,86. Иначе говоря, чем более стратегия чтения слогов приближается к типу В, тем ниже вариативность ИСО, т.е. выше степень симультанности синтеза слогов. Вариативность формирующегося навыка, как известно, высока на начальной стадии формирования и снижается по мере его автоматизации [1]. Таким образом, снижение вариативности ИСО правомерно рассматривать как свидетельство приближения к автоматизации навыка слогового синтеза.

Материалы ряда исследований позволяют предположить, что владение речью подразумевает кроме ментального лексикона наличие так называемого «ментального силлабария», т.е. набора артикуляторных программ/фонологических схем, соответствующих всем слогам данного языка [12, 16, 14, 21, 24]. Следуя этой концепции, логично ожидать, что при освоении чтения на определенном этапе должны образовываться связи между графическими слогами и соответствующими силлабемами ментального силлабария. Значительная вариабельность ВР и ИСО при чтении разных слогов свидетельствует о том, что на этом этапе обучения у детей еще не образовалась связь между графическим слогом и соответствующей силлабемой и фонологическим слогом, как языковой единицей. По-видимому, артикуляционные навыки чтения слогов на этом этапе являются для них скорее новыми сенсомоторными навыками, чем языковыми, т.е. теми, которые используются ими при моторном программировании речи. В пользу этого предположения свидетельствуют и описанные выше феномены двойного чтения и вторичного синтеза слога на основе догадки по акустическому эффекту первой, не очень удачной фонации. Моторная программа слога при этом формируется «on-line», а не извлекается из ментального силлабария. В Э1 такие феномены встречались у 13 детей, а в Э2 — у 12 детей. Продолжительность такого сенсомоторного этапа в освоении слогослияния у разных детей не одинакова.

При этом следует учитывать, что обсуждаемая часть экспериментальных данных по существу от-

носится к чтению квазислов, т.е. бессмысленных буквосочетаний. Это означает, что ребенок в эксперименте лишен возможности использовать антиципацию и опору на личный словарный запас и контекст. Тем не менее анализ аналогичных параметров при чтении слов теми же детьми свидетельствует, что вышеописанные особенности формирования навыков синтеза слога проявляются и при чтении слов. Однако обсуждение этого материала выходит за рамки настоящего сообщения.

Полученные нами данные хорошо согласуются с современной моделью декодирования, известной под названием «модель двух маршрутов» [15]. Согласно этой модели, процесс распознавания слов опирается на два механизма: а) фонологического рекодирования (т.е. перевода ряда букв в ряд звуков с последующим синтезом) и б) прямого доступа (соотнесения графического слова целиком с релевантной единицей ментального лексикона) [20]. На раннем этапе освоения чтения слов вне контекста механизму фонологического рекодирования в ряде случаев предшествует артикуляторно-фонетическое рекодирование, которое только позже становится фонологическим рекодированием. Механизм прямого доступа при чтении слов согласно некоторым исследованиям может использоваться еще до освоения алфавита [28]. Материалы нашего исследования, освещающие этот вопрос, будут представлены в следующих публикациях

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании материалы свидетельствуют о том, что механизмы чтения на начальном этапе его усвоения отличаются от тех, которые описаны у взрослых. Наиболее заметные отличия касаются синтеза слогов. Начальные навыки синтеза слога выглядят как цепь последовательных операций рекодирования букв в звуки с последующим синтезом слога. Синтез слога нередко происходит лишь вторично, после аналитического озвучивания и повторного прочтения. Фонетические характеристики речевых сигналов при этом существенно отличаются от аналогичных показателей при повторении тех же слогов после прослушивания фонограммы. Анализ полученных данных позволяет предположить, что на этом этапе дети не используют ментальный силлабарий, а формируют новые артикуляционные программы, созданные специально для чтения. В динамике дети переходят от последовательных стратегий к параллельным и симультанным, но у разных детей это происходит различно.

Исследование поддержано грантом РГНФ № 12-06-00941.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. М.: Наука; 1990.
2. Выготский Л.С. Мышление и речь. Собрание сочинений в 6 тт. Т. 2, М.: Педагогика; 1982.
3. Гузий Ю.А. Становление технической и смысловой стороны чтения «про себя» у младших школьников с трудностями формирования навыка. Вестник КГУ им. Н.А. Некрасова. 2007; 13 (2): 58–62.
4. Егоров Т.Г. Психология овладения навыком чтения. 2-е изд. М.: Каро; 2006.
5. Корнев А.Н. Дислексия и дисграфия у детей. М.: Медицина; 1995.
6. Корнев А.Н. Нарушения чтения и письма у детей. СПб.: Речь; 2003.
7. Селезнева Л.Б. Современное русское письмо: категории и единицы. М.: Высшая школа; 2004.
8. Соколов А.Н. Внутренняя речь и мышление. М.: ЛКИ; 2007.
9. Солсо Р.Л. Когнитивная психология. 6-е изд. СПб.: Питер; 2006.
10. Эльконин Д.Б. Некоторые вопросы психологии усвоения грамоты. Вопросы психологии. 1956; 5: 51–59.
11. Alexander P.A., Fox E.A. Historical Perspective on Reading Research and Practice In: Alvermann D.A., Unrau N.J., Ruddell R.B. (Eds.) Theoretical Models and Processes of Reading: International Reading Association. Newark (6th ed.). 2013: 33–68.
12. Brown G.D.A., Deavers R.P. Units of Analysis in Non-word Reading: Evidence from Children and Adults. Journal of Experimental Child Psychology. 1999; 73 (3): 208–42.
13. Carreiras M., Mechelli A., Price C.J. Effect of word and syllable frequency on activation during lexical decision and reading aloud. Human Brain Mapping. 2006; 27 (12): 963–72.
14. Cholin J., Levelt W.J.M., Schiller N.O. Effects of syllable frequency in speech production. Cognition. 2006; 99 (2): 205–35.
15. Coltheart M. Modelling reading: the dual route approach. In M.J. Snowling, C. Hulme (Eds.) The science of reading: A handbook. Oxford: Blackwell; 2005: 6–23.
16. Croot K., Rastle K. Is there a syllabary containing stored articulatory plans for speech production in English; 2004 (Proc. of the 10th Australian International Conference on Speech Science and Technology, Macquarie University, Sydney, 8–10 December): 376–81.
17. Frith U. Beneath the surface of developmental dyslexia. In K.E. Patterson, J.C. Marshall, M. Coltheart (Eds.). London: Routledge & Kegan Paul, 1985.
18. Frost R. Toward a Strong Phonological Theory of Visual Word Recognition: True Issues and False Trails. Psychol Bull. 1998; 123 (1): 71–99.
19. Frost R. Towards a universal model of reading. Behaviour and Brain Science. 2012; 35 (5): 263–79.
20. Grainger J., Lete B., Bertand D., Dufau S., Ziegler J.C. Evidence for multiple routes in learning to read. Cognition. 2012; 123 (2): 280–92.
21. Hutzler F., Conrad M., Jacobs A.M. Effects of syllable-frequency in lexical decision and naming: an eye-movement study. Brain Lang. 2005; 92 (2): 138–52.
22. Kornev A.N., Rakhlin N., Grigorenko E.L. Dyslexia From a Cross-Linguistic and Cross-Cultural Perspective: The Case of Russian and Russia. Learning Disabilities: A Contemporary Journal 2010; 8 (1): 51–78.
23. Larson K. The Science of Word Recognition. Advanced Reading Technology, Microsoft.
24. Maionchi-Pino N., Magnan A., Écalte J. Syllable frequency effects in visual word recognition: Developmental approach in French children. Journal of Applied Developmental Psychology. 2010; 31 (1): 70–82.
25. Oganian Y., Ahissar M. Poor anchoring limits dyslexics' perceptual, memory, and reading skills. Neuropsychologia. 2012; 50 (8): 1895–1905.
26. Perry C., Ziegler J.C., Zorzi M. Beyond single syllables: large-scale modeling of reading aloud with the Connectionist Dual Process (CDP++) model. Cognitive Psychology. 2010; 61 (2): 106–51.
27. Ratcliff R., McKoon J. The Diffusion Decision Model: Theory and Data for Two-Choice Decision Tasks. Neural Comput. 2008; 20 (4): 873–922.
28. Share D.L. Phonological Recoding and Orthographic Learning: A Direct Test of the Self-Teaching Hypothesis. Journal of Experimental Child Psychology. 1999; 72 (2): 95–129.
29. Vellutino F.R., Tunmer W.E., Jaccard J.J., Chen R.S. Components of Reading Ability: Multivariate Evidence for a Convergent Skills Model of Reading Development. Scientific studies of reading. 2007; 11 (1): 3–32.
30. Wolter J., Apel K. Initial acquisition of mental graphemic representations in children with language impairment. Journal of Speech and Hearing Research. 2010; 53 (1): 279–95.

FORMATION OF SENSORIMOTOR MECHANISMS IN SYLLABLE PRODUCTION DURING THE INITIAL STAGE OF READING ACQUISITION

Kornev A.N., Stoljarova E.I., Galperina E.I., Guillemard D.M.

◆ **Resume.** Cognitive mechanisms of reading skills in children are not well understood. With regard to the Russian language this question has not been studied at all. Due to the nature of Russian language a central position in the development of reading skill takes sounds blending into syllable. The paper

deals with longitudinal evaluation of phonetic and temporal characteristics of sounds blending into syllable in Russian-speaking 1st grade pupils (7 years old) during the initial stage of reading acquisition (namely, the subjects were not yet able to read whole words). The hypothesis of this study is the assumption of co-existence of a few individual-typological strategies of mastering the reading skills. The experiment involved 40 pupils that have not yet mastered the skill of reading whole words to the beginning of training in first class. The study was conducted individually and consisted of two types of tests: I – reading stimuli (letters, syllables, words, pseudowords) and II – the repetition of similar auditory stimuli. Phonogram was analyzed by the software PRAAT 5.2.16, Gold Wave and original computer program. Timing and phonetic characteristics of reading letters and syllables (CV, VC) were estimated, also simultaneity recognition index of syllable in children was calculated. There were statistically significant differences in the basic phonetic and temporal characteristics between the results at the beginning of 1 grade (E1) and after 3 months (E2). Individual qualitative and quantitative typological peculiarities were shown that during the reading skills development children turn from sequential to parallel mode of graphic syllable processing and synthesis of phonetic syllable. Individual strategies and schemes in reading development among the 1st grade pupils are also discussed in the paper.

◆ **Key words:** reading; acquisition; syllable; articulation; phonetics; individual strategies.

REFERENCES

1. Bernshteyn N.A. Fiziologiya dvizheniy i aktivnost' [Physiology of movements and activity]. M.: Nauka; 1990.
2. Vygotskiy L.S. Myshlenie i rech' [Thinking and speech]. Sobranie sochineniy v 6 tt. T. 2, M.: Pedagogika. 1982.
3. Guziy Yu.A. Stanovlenie tekhnicheskoy i smyslovoy storony chteniya «pro sebya» u mladshikh shkol'nikov s trudnostyami formirovaniya navyka [The development of technical and conceptual side read «about myself» in primary school children with difficulties developing skills]. Vestnik KGU im. N.A. Nekrasova. 2007; 13 (2): 58–62.
4. Egorov T.G. Psikhologiya ovladeniya navykom chteniya [The psychology of mastering the skill of reading]. 2-e izd. M.: Karo; 2006.
5. Kornev A.N. Disleksiya i disgrafiya u detey [Dyslexia and dysgraphia in children]. M.: Meditsina; 1995.
6. Kornev A.N. Narusheniya chteniya i pis'ma u detey [Disorders of reading and writing in children]. SPb.: Rech'; 2003.
7. Selezneva L.B. Sovremennoe russkoe pis'mo: kategorii i edinitsy [Modern Russian writing: categories and units]. M.: Vysshaya shkola; 2004.
8. Sokolov A.N. Vnutrennyaya rech' i myshlenie [Inner speech and thinking]. M.: LKI; 2007.
9. Solso R.L. Kognitivnaya psikhologiya [Cognitive psychology]. 6-e izd. SPb.: Piter; 2006.
10. El'konin D.B. Nekotorye voprosy psikhologii usvoeniya gramoty [Some aspects of the psychology of learning letters]. Voprosy psikhologii. 1956; 5: 51–59.
11. Alexander P.A., Fox E.A. Historical Perspective on Reading Research and Practice In: Alvermann D.A., Unrau N.J., Ruddell R.B. (Eds.) Theoretical Models and Processes of Reading: International Reading Association. Newark (6th ed.). 2013: 33–68.
12. Brown G.D.A., Deavers R.P. Units of Analysis in Nonword Reading: Evidence from Children and Adults. Journal of Experimental Child Psychology. 1999; 73 (3): 208–42.
13. Carreiras M., Mechelli A., Price C.J. Effect of word and syllable frequency on activation during lexical decision and reading aloud. Human Brain Mapping. 2006; 27 (12): 963–72.
14. Cholin J., Levelt W.J.M., Schiller N.O. Effects of syllable frequency in speech production. Cognition. 2006; 99 (2): 205–35.
15. Coltheart M. Modelling reading: the dual rout approach. In M.J. Snowling, C. Hulme (Eds.) The science of reading: A handbook. Oxford: Blackwell; 2005: 6–23.
16. Croot K., Rastle K. Is there a syllabary containing stored articulatory plans for speech production in English; 2004 (Proc. of the 10th Australian International Conference on Speech Science and Technology, Macquarie University, Sydney, 8–10 December): 376–81.
17. Frith U. Beneath the surface of developmental dyslexia. In K.E. Patterson, J.C. Marshall, M. Coltheart (Eds.). London: Routledge & Kegan Paul, 1985.
18. Frost R. Toward a Strong Phonological Theory of Visual Word Recognition: True Issues and False Trails. Psychol Bull. 1998; 123 (1): 71–99.
19. Frost R. Towards a universal model of reading. Behaviour and Brain Science. 2012; 35 (5): 263–79.
20. Grainger J., Lete B., Bertand D., Dufau S., Ziegler J.C. Evidence for multiple routes in learning to read. Cognition. 2012; 123 (2): 280–92.
21. Hutzler F., Conrad M., Jacobs A.M. Effects of syllable-frequency in lexical decision and naming: an eye-movement study. Brain Lang. 2005; 92 (2): 138–52.
22. Kornev A.N., Rakhlin N., Grigorenko E.L. Dyslexia From a Cross-Linguistic and Cross-Cultural Perspective: The Case of Russian and Russia. Learning Disabilities: A Contemporary Journal 2010; 8 (1): 51–78.
23. Larson K. The Science of Word Recognition. Advanced Reading Technology, Microsoft.
24. Maïonchi-Pino N., Magnan A., Écalte J. Syllable frequency effects in visual word recognition: Developmental approach in French children. Journal of

- Applied Developmental Psychology. 2010; 31 (1): 70–82.
25. Oganian Y., Ahissar M. Poor anchoring limits dyslexics' perceptual, memory, and reading skills. *Neuropsychologia*. 2012; 50 (8): 1895–1905.
 26. Perry C., Ziegler J.C., Zorzi M. Beyond single syllables: large-scale modeling of reading aloud with the Connectionist Dual Process (CDP++) model. *Cognitive Psychology*. 2010; 61 (2): 106–51.
 27. Ratcliff R., McKoon J. The Diffusion Decision Model: Theory and Data for Two-Choice Decision Tasks. *Neural Comput.* 2008; 20 (4): 873–922.
 28. Share D.L. Phonological Recoding and Orthographic Learning: A Direct Test of the Self-Teaching Hypothesis. *Journal of Experimental Child Psychology*. 1999; 72 (2): 95–129.
 29. Vellutino F.R., Tunmer W.E., Jaccard J.J., Chen R.S. Components of Reading Ability: Multivariate Evidence for a Convergent Skills Model of Reading Development. *Scientific studies of reading*. 2007; 11 (1): 3–32.
 30. Wolter J., Apel K. Initial acquisition of mental graphemic representations in children with language impairment. *Journal of Speech and Hearing Research*. 2010; 53 (1): 279–95.

◆ Информация об авторах

Корнев Александр Николаевич — канд. мед. наук, д-р психол. наук, профессор каф. общей и прикладной психологии; зав. лабораторией нейрокогнитивных технологий НИЦ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: k1949@ya.ru.

Столярова Эльвира Ивановна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник. ФГБУН Институт Физиологии им. И.П. Павлова. 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. E-mail: elvirast74@gmail.com.

Гальперина Елизавета Иосифовна — канд. биол. наук, зав. НИЦ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Galperina-e@yandex.ru.

Гийемар Диана Михайловна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник. ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН. 194223, Санкт-Петербург, пр-т. Тореза, д. 44. E-mail: Diana-tsap@yandex.ru.

Kornev Alexandr Nikolayevitch — MD, PhD, Professor of General and Applied Psychology Dept., Head of the Lab for applied neurocognitive researches. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: k1949@ya.ru.

Stoljarova Elvira Ivanovna — PhD, Senior Researcher. Pavlov Institute of Physiology. 6, naberezhnaya Makarova, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: elvirast74@gmail.com.

Galperina Elizaveta Iosifovna — PhD, Head of the Research center Senior Researcher. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Galperina-e@yandex.ru.

Guillemard Diana Mikhailovna — PhD, Senior Researcher. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry. 44, pr. Toreza, St. Petersburg, 194223, Russia. E-mail: Diana-tsap@yandex.ru.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ АТОПИИ У ДЕТЕЙ

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

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

Резюме. Проведено исследование иммунного статуса, иммунопатологических реакций и спектра сенсibilизации у детей, страдающих atopическим дерматитом (215 детей) и atopической бронхиальной астмой (197 детей) в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Иммунный статус исследовался иммунологическими тестами первого уровня, субпопуляционный состав лимфоцитов – методом проточной цитометрии, аллергодиагностика, диагностика аутоиммунных антител – иммуноферментный анализ. Определены гетерогенность нарушений иммунной системы, возрастные особенности сенсibilизации к бытовым, пищевым, эпидермальным и другим аллергенам, продукция аутоантител IgG к тканевым антигенам. Исследование субпопуляций лимфоцитов показывает наличие различий в клеточном иммунном ответе у детей с atopическим дерматитом и atopической бронхиальной астмой. Аллергены, накапливающиеся в организме, оказывают прямое влияние на функциональную активность фагоцитов. Исследование иммунного статуса у детей с atopическими аллергическими заболеваниями необходимо для проведения обоснованной индивидуальной патогенетической иммунокоррекции с целью повышения эффективности базовой терапии, снижения тяжести заболевания, частоты обострений, а также снижения частоты и тяжести сопутствующей патологии. Определение специфических IgE к широкому спектру аллергенов рекомендуется включить в схему обязательного лабораторного обследования больных atopической аллергией. При обследовании и лечении больных, страдающих atopией, необходимо учитывать возможность наличия сопутствующей грибковой сенсibilизации. Мероприятия по элиминации причинно значимых аллергенов должны включать в себя коррекцию питания ребенка, контроль над окружающей средой, а также санацию очагов хронической инфекции и нормализацию микрофлоры кишечника. Иммунореабилитация детей с аллергопатологией должна проводиться с учетом возможного наличия и активности аутоиммунного процесса.

Ключевые слова: atopический дерматит; бронхиальная астма; иммунный статус; аллергодиагностика; аутоантитела.

Согласно данным эпидемиологических исследований, выполненных в различных регионах РФ, аллергическими заболеваниями страдают от 10 до 15% детей. Их распространенность зависит от географических, климатических и экологических особенностей региона, социально-бытовых условий, психоэмоциональной нагрузки населения и приводит к срыву адаптационно-приспособительных реакций организма [3, 10].

Аллергические заболевания в промышленных центрах являются результатом комбинированного воздействия антигенов и ксенобиотиков. Между уровнем загрязнения воздушной среды химическими соединениями и показателями распространенности бронхиальной астмы и atopического дерматита обнаружена прямая корреляционная зависимость [1, 2, 3].

Обращаемость за скорой медицинской помощью больных бронхиальной астмой тесно коррелирует с загрязнением атмосферного воздуха и неблагоприятными погодными условиями [3, 11].

Возникновение atopического дерматита у детей раннего возраста обусловлено как наследственной предрасположенностью к аллергии, так и заболеваниями матери во время беременности, а также воздействием неблагоприятных экологических факторов на организм беременной женщины и плода [5, 8]. Большой вклад в развитие аллергопатологии вносят возникающие нарушения на регуляторном уровне

иммунной, эндокринной, нервной систем. Метаболические изменения приводят к повышенной выработке медиаторов воспаления, влияющих на иммунологические параметры atopии [7]. Хроническое эозинофильное воспаление при atopических аллергических заболеваниях может привести к развитию иммунопатологических процессов, появлению аутоантител к органам и тканям [8].

На современном этапе аллергические заболевания у детей имеют тенденцию к более тяжелому течению. Об этом свидетельствуют нередкое выявление больных с тяжелым течением бронхиальной астмы, увеличение удельного веса распространенных форм atopического дерматита и крапивницы, учащение случаев полинозов с поражением бронхов, частое вовлечение в патологический процесс висцеральных органов, преобладание клинических форм аллергии с поливалентной сенсibilизацией [2, 3, 8].

Даже среди условно-здоровых лиц распространено состояние «латентной сенсibilизации», которое выявляется путем определения аллергенспецифических IgE в сыворотке крови к широкой панели аллергенов [6].

Рост частоты и усугубление тяжести аллергических заболеваний в детском возрасте диктуют необходимость углубления теоретических знаний о причинах возникновения, а также патогенезе иммунных реакций при аллергии различного типа.

Цель работы: исследование иммунного статуса, иммунопатологических реакций и спектра сенсibilизации у детей, страдающих atopическим дерматитом (АД) и atopической бронхиальной астмой (АБА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 215 детей с АД и 197 детей с АБА в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Проведено исследование иммунного статуса иммунологическими тестами первого уровня, концентрации С3-компонента системы комплемента (ИФТС «Цитокин»), аллергодиагностика (ИФТС НПО «Аллерген»), диагностика аутоантител (ИФТС НИИВС им. И. И. Мечникова РАМН). Иммунофенотипирование лимфоцитов выполнялось методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови и «безотмывочной» технологии (проточный цитометр Epics XL, Beckman Coulter, США). Для оценки распределения лимфоцитов по различным популяциям клетки окрашивались трехцветными комбинациями моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями FITC/PE/PC5: CD45/CD3/CD19, CD45/CD3/CD4, CD45/CD3/CD8, CD45/CD3/CD (16+56), CD45/CD3/HLA-DR (Beckman Coulter, США). Популяции клеток выделялись при помощи гетерогенного гейтирования. Абсолютные значения лимфоцитов подсчитывались с использованием референсных частиц. Статистическая обработка полученных результатов — программа Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевую роль в патогенезе аллергического воспаления играют лимфоциты — основные эффекторы иммунной системы. Исследование субпопуляций лимфоцитов показывает наличие различий в клеточном иммунном ответе у детей с АД и АБА (табл. 1). У детей с АД выявлены абсолютная и относительная В-лимфоцитопения, относительный Т-лимфоцитоз за счет повышения относительного содержания CD3+/CD4+ Т-хелперов и CD3+/CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. У части детей, страдающих АД, отмечается снижение относительного количества NK-клеток (CD3–/CD (16+56)+), а также низкий абсолютный и относительный уровни активированных Т-лимфоцитов (CD3+/HLA-DR+). Иммунорегуляторный индекс при этом у равного количества детей имеет повышенное или сниженное значение.

АБА у детей протекает на фоне абсолютной и относительной В-лимфоцитопении в сочетании с относительным Т-лимфоцитозом за счет высокого относительного содержания CD3+/CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. У детей обнаружено снижение относительного количества CD3–/CD (16+56)+ NK-клеток, а также повышение относительного содержания CD3+/CD (16+56)+ NKT-лимфоцитов, которые обладают способностью секретировать цитокины, стимулирующие эффекторы Th2 ответа. Также как и при АД отмечается снижение абсолютного и относительного уровней активированных Т-клеток (CD3+/HLA-DR+). Иммунорегуляторный индекс более чем у половины пациентов ниже нижней границы возрастной нормы.

Таблица 1

Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов у детей с atopическими заболеваниями

Субпопуляции лимфоцитов		Дети с atopическим дерматитом (% случаев)		Дети с atopической бронхиальной астмой (% случаев)	
		Повышение	Снижение	Повышение	Снижение
В-лимфоциты CD19+	%	3,4	17,2	–	33,3
	×10 ⁹ кл/л	13,8	13,8	–	25
Т-лимфоциты CD3+	%	27,6	–	33,3	–
	×10 ⁹ кл/л	6,9	6,9	–	–
Т-хелперы CD3+CD4+	%	20,7	3,4	11,1	11,1
	×10 ⁹ кл/л	6,9	6,9	–	–
Т-цитотоксические CD3+CD8+	%	17,2	–	44,4	–
	×10 ⁹ кл/л	10,3	–	–	–
NK-лимфоциты CD3–CD (16+56)+	%	–	20,7	–	22,2
	×10 ⁹ кл/л	3,4	6,9	–	–
NKT-клетки CD3+CD (16+56)+	%	–	–	44,4	–
	×10 ⁹ кл/л	–	–	–	–
Активированные Т-лимфоциты CD3+HLA-DR+	%	–	31,0	11,1	55,6
	×10 ⁹ кл/л	3,4	31,0	–	50,0
Иммунорегуляторный индекс		27,6	27,6	11,1	55,6

Таблица 2

Распределение нарушений фагоцитарного звена иммунитета у детей с atopическими заболеваниями

	Дети с atopическим дерматитом (% случаев)	Дети с atopической бронхиальной астмой (% случаев)
Поздняя активация фагоцитов	45	37
«Ленивые» фагоциты	15	19
Незавершенный фагоцитоз	67	72

Полученные результаты свидетельствуют об иммунной компрометации больных atopическими заболеваниями. Особенностью иммунного механизма развития atopической реакции является повышенная склонность к образованию специфических IgE-антител в ответ на аллергены. При этом Т-хелперы, секретирующие ИЛ-4, 5, 6, 10, 13, 31, переключают в В-лимфоцитах синтез антител с IgG на IgE, тем самым способствуют развитию у atopиков частых ОРВИ, пиодермий, хронических отитов, гайморитов и других инфекционных заболеваний [9].

Патология фагоцитоза наблюдается у 87% обследованных детей с atopией (табл. 2).

Изменения функционального состояния фагоцитов определяют один из патофизиологических механизмов поддержания уровня сенсибилизации организма. При этом наиболее существенные изменения установлены у детей старшей возрастной группы, возможно, обусловленные длительной антигенной стимуляцией, при которой резко снижаются, а порой и истощаются компенсаторные возможности клетки.

Кроме того, при atopии на гранулоцитах экспрессируются высоко- и низкоаффинные рецепторы для IgE и IgG. Это определяет их взаимодействие с аллергенами и вносит разнообразие в механизмы и клинику аллергических реакций.

Аллергены, накапливающиеся в организме, оказывают прямое влияние на функциональную активность фагоцитов. Дефект эффекторного звена

снижает элиминацию аллергенов, дезинтеграцию и нейтрализацию вирусов и бактерий, отягощает течение аллергического заболевания. Клинические наблюдения показывают, что после элиминации причинно значимых аллергенов у больных atopией сокращается число и длительность эпизодов острых инфекционных заболеваний.

На поглотительную и цитолитическую активность фагоцитов влияет С3 компонент системы комплемента, обладающий также опсонизирующей активностью. Уровень С3 у 62% обследованных детей с atopией ниже физиологического уровня.

Исследование гуморального звена иммунитета показывает, что 45,5% детей с АБА и 24,3% детей с АД имеют дисиммуноглобулинемию (ДИГ) различного типа. Распределение ДИГ при atopических аллергических заболеваниях у детей представлено на рисунке 1.

Дефицит синтеза IgA — частый спутник atopии. При снижении синтеза IgA повышается проницаемость слизистой оболочки тонкого кишечника для белковых пищевых аллергенов, что ведет к антигемии, повышению титра реагиновых антител к пищевым аллергенам. Недостаточность гуморального иммунитета приводит к снижению местной защиты на слизистых оболочках, открывая «входные ворота» для возбудителей.

Анализ уровня аутоантител показывает, что у больных АД наблюдается высокая, по сравнению с дискриминационным уровнем, продукция ауто-

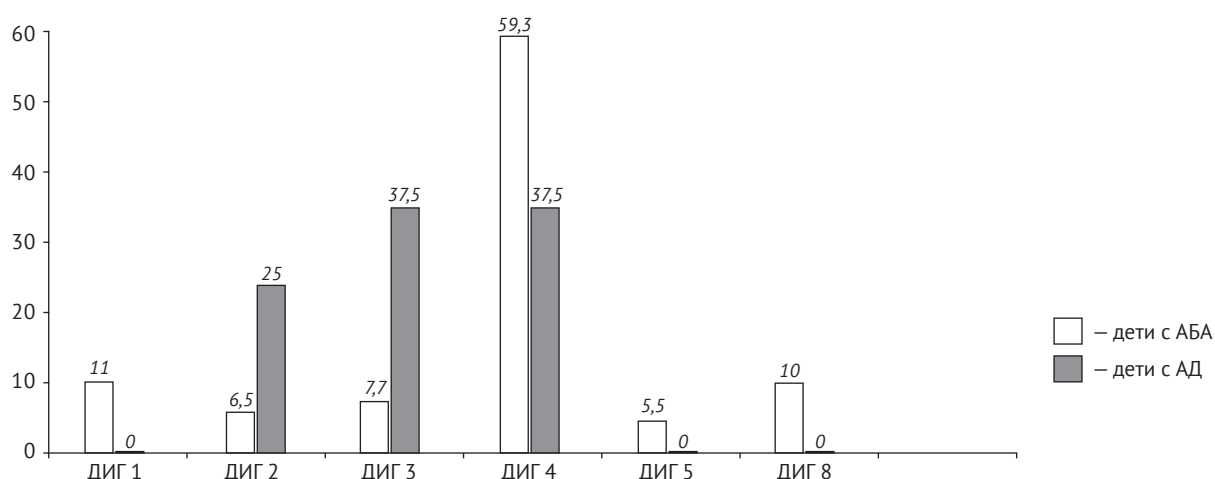


Рис. 1. Распределение ДИГ при atopических аллергических заболеваниях (% детей). Типы ДИГ: 1 тип — ↓IgA, ↓IgM; 2 тип — ↓IgA, ↓IgG; 3 тип — ↓IgG; 4 тип — ↓IgA; 5 тип — ↓IgM; 8 тип — ↓IgA, ↓IgM, ↓IgG

Таблица 3

Уровень общего IgE в сыворотке крови у детей с atopическими заболеваниями

IgE	Дети с atopической бронхиальной астмой	Дети с atopическим дерматитом
<200 МЕ/мл, но в 2 и более раз выше возрастной нормы	18,5 %	36,4 %
200–500 МЕ/мл	39,0 %	30,3 %
500–800 МЕ/мл	15,0 %	3,0 %
>800 МЕ/мл	1,0 %	—

антител класса IgG к антигенам тонкого и толстого кишечника, причем содружественная с высокой степенью линейной корреляции ($r=+0,97$, $r=+0,96$ соответственно). При достаточно выраженном аутоиммунном синдроме в патологический процесс вовлекается и ткань печени. Обнаружена линейная корреляция между уровнем аутоантител к антигенам тонкого кишечника и печени ($r=+0,96$, $T=11,0$), толстого кишечника и печени ($r=+0,9$, $T=7,7$). Отмечается умеренная линейная корреляционная зависимость между уровнем общего IgE и содержанием IgG аутоантител к тонкому ($r=+0,39$, $T=4,0$) и толстому ($r=+0,46$, $T=4,9$) кишечнику. IgM аутоантитела к антигенам кишечника обнаружены только у 30% больных АД, у которых уровень общего IgE был в два раза выше возрастной нормы.

Обследование больных АБА с высоким уровнем общего IgE (выше 850 МЕ/мл) показывает, что на фоне нормального или повышенного уровня IgG в 38% случаев отмечается дефект субклассов IgG2 и 30% случаев — IgG3. У 50% детей этой группы с высоким уровнем IgE дефициту субклассов G сопутствует избирательная недостаточность IgA и развитие аутоиммунного синдрома. Уровень аутоантител к коллагену, эластину, антигенам легочной ткани и ФЛКМ выше дискриминационного ($p<0,01$). Наблюдается линейная положительная корреляция между уровнем антител к легочной ткани и коллагену ($r=+0,56$, $T=5,9$), эластину ($r=+0,51$, $T=5,4$), ФЛКМ ($r=+0,63$, $T=6,7$).

При гипои́ммуноглобулинемии А уровень аутоантител к коллагену, эластину, ФЛКМ, тонкому и толстому кишечнику достоверно выше ($p<0,001$).

По-видимому, сенсibilизация к аллергенам сопровождается повреждением слизистой оболочки

органов и является одним из пусковых механизмов аутоиммунной реакции, направленной против собственных тканей.

Гипериммуноглобулинемия Е наблюдается у 73,5% детей с АБА и у 69,7% детей с АД (табл. 3).

Клинико-диагностическое значение имеет определение не только общего, но и специфического IgE. Специфические антитела класса IgE вырабатываются в ответ на широкий спектр аллергенов (табл. 4).

При АБА с возрастом ведущими в спектре сенсibilизации становятся бытовые аллергены, снижается сенсibilизация к эпидермальным и пыльцевым аллергенам. При АД максимальный процент сенсibilизированных к бытовым аллергенам детей наблюдается в возрасте 4–7 лет. Значимость пищевых и эпидермальных аллергенов при АД с возрастом сохраняется. Распределение спектра сенсibilизации по отдельным аллергенам представлены в диаграммах (рис. 2–7).

При АБА наибольший процент сенсibilизации отмечается к белку коровьего молока, аллергенам куриного яйца и злаковым. С возрастом наблюдается рост сенсibilизации к мясу курицы, картофелю и рыбе. При АД в целом сенсibilизация к пищевым аллергенам ниже по сравнению с АБА. Обращает на себя внимание повышение степени аллергизации к грече у детей в возрасте 4–7 лет и к рису у детей 8–15 лет.

У детей в возрасте 1–3 лет ведущими в спектре сенсibilизации являются аллергены домашней пыли, у детей с АБА — также аллергены клещей домашней пыли (*D. pteronyssinus*) и миксты пыльцы деревьев, а у детей с АД — шерсть кошки и микст пыльцы сорных трав.

Таблица 4

Сенсibilизация к аллергенам у детей с atopическими заболеваниями (% детей)

	1–3 года		4–7 лет		8–15 лет	
	Бронхиальная астма	Атопический дерматит	Бронхиальная астма	Атопический дерматит	Бронхиальная астма	Атопический дерматит
Пищевые аллергены	47,8	40,0	46,7	41,7	44,4	35,0
Бытовые аллергены	47,2	58,3	61,1	72,2	66,7	66,7
Эпидермальные аллергены	40,7	38,9	31,5	38,9	27,8	38,9
Пыльцевые аллергены	46,3	38,9	29,6	42,5	22,2	40,7

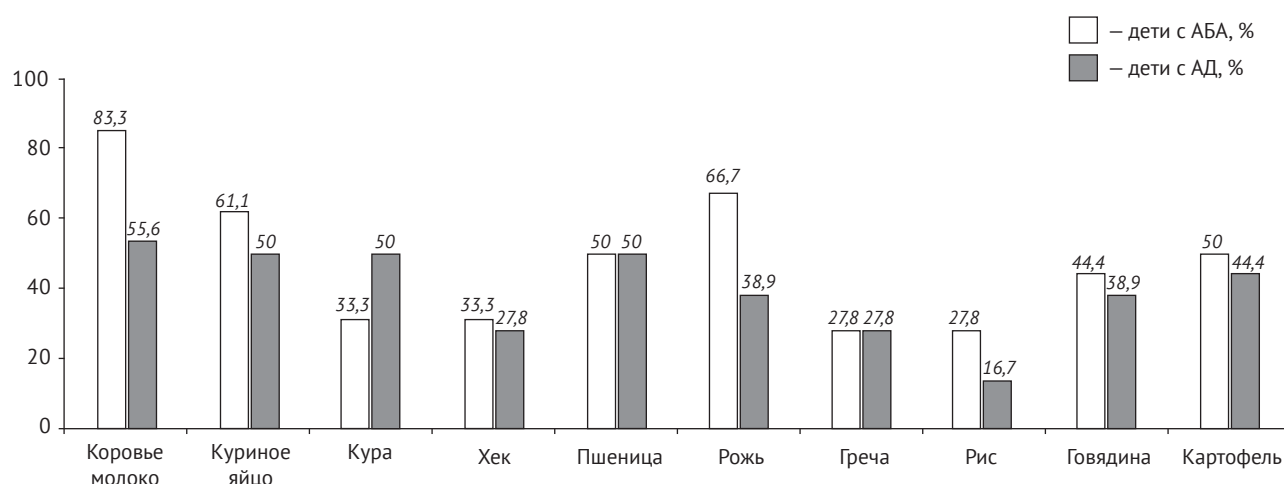


Рис. 2. Сенсibilизация к пищевым аллергенам у детей 1–3 лет с atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом

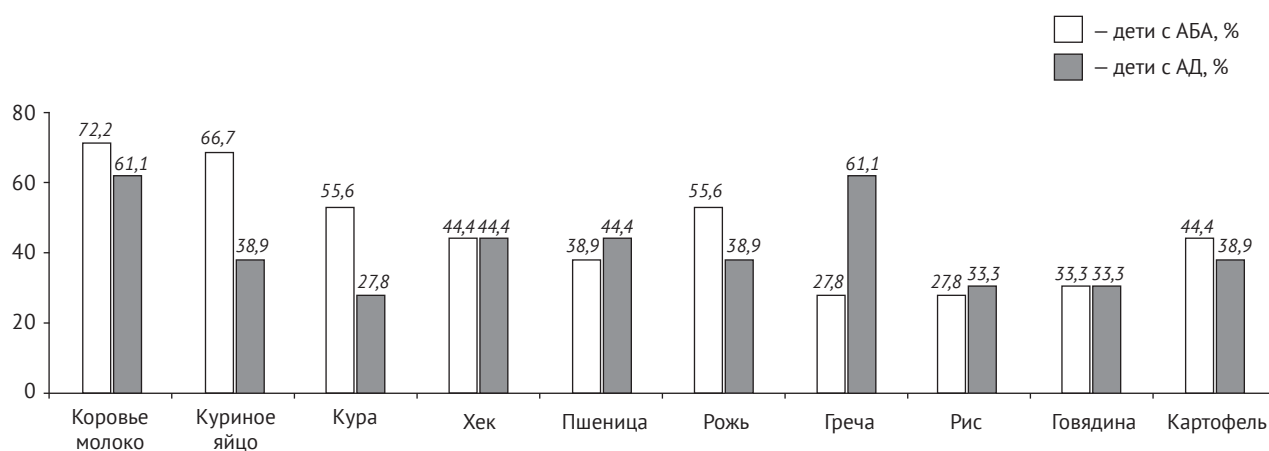


Рис. 3. Сенсibilизация к пищевым аллергенам у детей 4–7 лет с atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом



Рис. 4. Сенсibilизация к пищевым аллергенам у детей 8–15 лет с atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом

У детей 4–7 лет сохраняется высокий процент сенсibilизации к аллергенам домашней пыли. При АД доля сенсibilизации к ингаляционным аллергенам выше, чем при АБА.

Ведущими в спектре сенсibilизации у детей 8–15 лет остаются аллергены домашней пыли, при АБА отмечается алергизация к клещу домашней пыли и шерсти кошки, при АД — к клещу

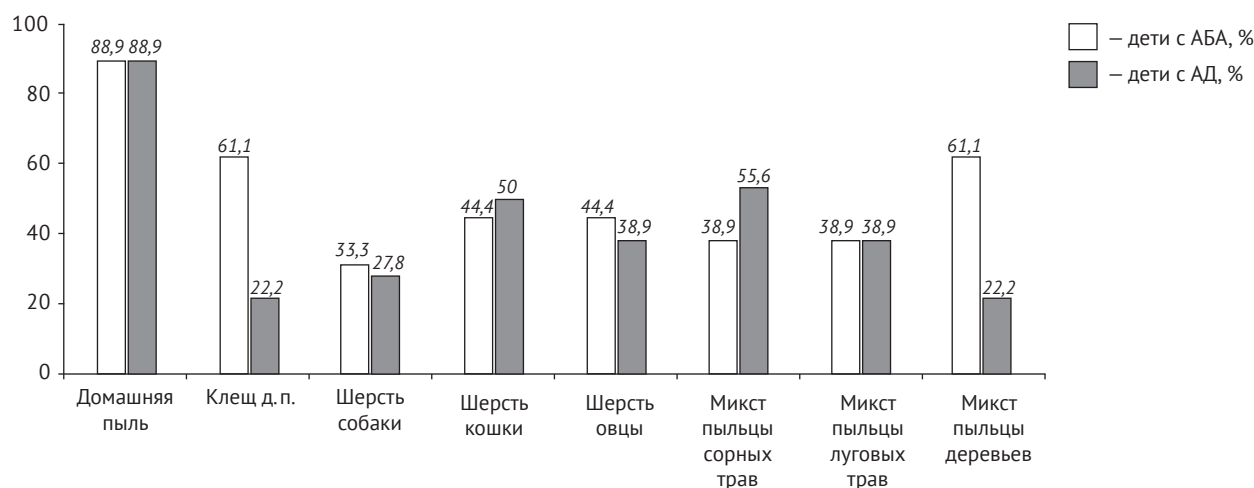


Рис. 5. Сенситизация к ингаляционным аллергенам у детей 1–3 лет с atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом

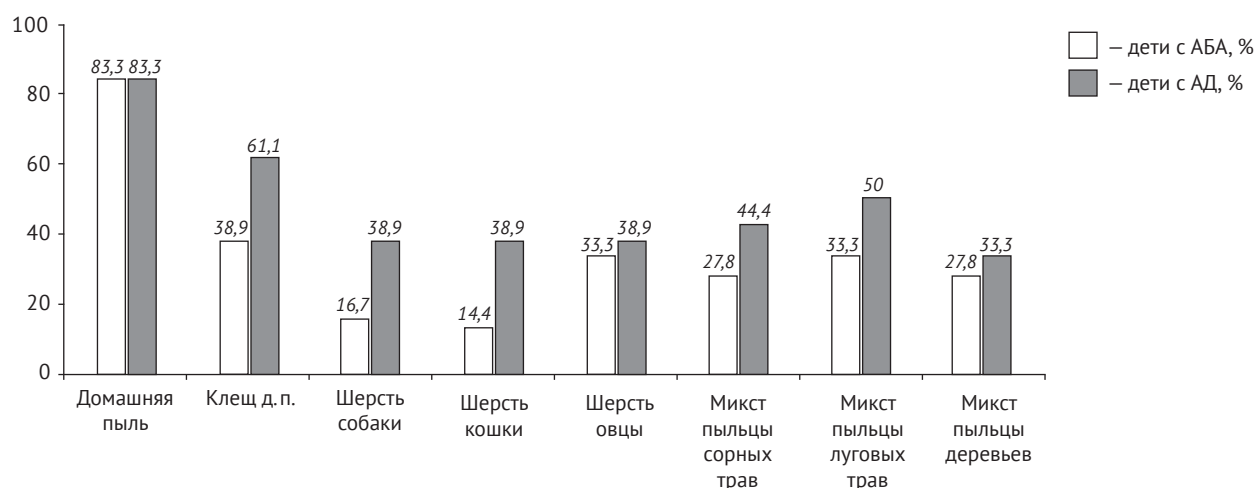


Рис. 6. Сенситизация к ингаляционным аллергенам у детей 4–7 лет с atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом



Рис. 7. Сенситизация к ингаляционным аллергенам у детей 8–15 лет с atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом

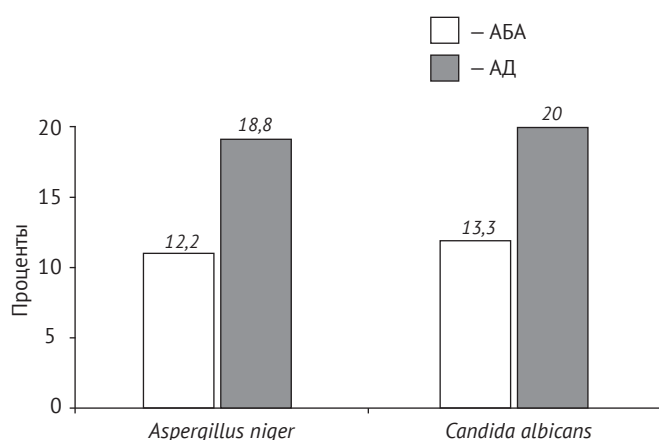


Рис. 8. Специфическая сенсibilизация к грибковым аллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом

домашней пыли, шерсти кошки и микстам луговых трав.

У части детей, страдающих atopией, развивается сенсibilизация к грибковым антигенам, которые могут проникать в организм ингаляционно или перорально (например, *Aspergillus niger*), а также вызывать эндогенную аллергизацию — грибы рода *Candida* (рис. 8).

Сенсibilизация к грибкам рода *Candida* возникает в том числе, в следствие дисбиоза кишечника и связанного с ним кандидоносительства. Для полной элиминации грибковых аллергенов необходимо исключить из питания продукты, в приготовлении которых применялась ферментативная обработка.

Согласно литературным данным, микогенная сенсibilизация встречается чаще в виде поливалентной сенсibilизации к нескольким видам плесневых грибов [4].

ВЫВОДЫ

1. У детей, страдающих atopическими заболеваниями, наблюдается высокая гетерогенность нарушений иммунной системы, которая проявляется дефектами в клеточном и гуморальном иммунном ответе.
2. Исследование иммунного статуса у детей с atopическими аллергическими заболеваниями необходимо для проведения обоснованной индивидуальной патогенетической иммунокоррекции с целью повышения эффективности базовой терапии, снижения тяжести заболевания, частоты обострений, а также снижения частоты и тяжести сопутствующей патологии.
3. Определение специфических IgE к широкому спектру аллергенов рекомендуется включить

в схему обязательного лабораторного обследования больных atopической аллергией.

4. При обследовании и лечении больных, страдающих atopией, необходимо учитывать возможность наличия сопутствующей грибковой сенсibilизации.
5. Мероприятия по элиминации причинно значимых аллергенов должны включать в себя коррекцию питания ребенка, контроль над окружающей средой, а также санацию очагов хронической инфекции и нормализацию микрофлоры кишечника.
6. Вопрос назначения иммуностимулирующей терапии должен решаться с учетом возможного наличия и активности аутоиммунного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Аллергия у детей и экология. Российский педиатрический журнал. 2002; 5: 4.
2. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2006.
3. Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Метод. рекомендации. Москва: Союз педиатров России. 2010.
4. Бержец В.М., Коренева Е.А., Хлгатын С.В. и др. Выявление грибковой сенсibilизации у детей с atopическими заболеваниями. Медицинская иммунология. 2011; 13 (4–5): 349.
5. Болехан А.В., Иванов А.М., Никитин В.Ю. и др. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных с наследственной предрасположенностью к atopическому дерматиту. Медицинская иммунология. 2011; 13 (4–5): 349–50.
6. Зурочка А.В., Квятковская С.В., Дворчик Е.Е. и др. Исследование спонтанной и индуцированной продукции цитокинов *in vitro* у больных с аллергопатологией в фазу клинической ремиссии заболевания и у условно-здоровых лиц с латентной сенситизацией. Медицинская иммунология. 2004; 6 (6): 551–56.
7. Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б., Чикина Е.Ю. и др. Особенности иммунологических показателей у больных ожирением и atopией. Медицинская иммунология. 2011; 13 (4–5): 352–53.
8. Новик Г.А. Atopический дерматит у детей. Лечащий врач. 2009; 4: 6–12.
9. Пустабаева М.С., Водовозова Э.В., Леденева Л.Н. Особенности иммунного статуса у детей с atopическим дерматитом у детей Ставропольского края. Медицинская иммунология. 2011; 13 (4–5): 355–56.

10. Федорович С.В., Максименко А.А., Арсентьева Н.Л. и др. Особенности формирования аллергопатологии от воздействия химических факторов. Медицинская иммунология. 2002; 4 (2): 183.
11. Anandan C., Nurmatov U., van Schayck O.C.P., Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. Allergy. 2010; 65: 152–67.

CHARACTERISTICS OF THE IMMUNE RESPONSE IN CHILDREN WITH ATOPIC DESORDERS

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

◆ **Resume.** The study of the immune status of immunopathological reactions and spectral sensitization in children with atopic dermatitis (215 children) and atopic bronchial asthma (197 children) aged 1 month to 17 years. The immune status was investigated by immunological tests of first level, subpopulations of lymphocytes by flow cytometry, allergodiagnosis, diagnosis of autoimmune antibodies-enzyme-linked immunosorbent assay. Defined heterogeneity of immune system disorders, age-related features of sensitization to the household, food, epidermal and other allergens, the production of IgG autoantibodies to tissue antigens. The study of lymphocyte subpopulations indicates the presence of differences in the cellular immune response in children with atopic dermatitis and atopic asthma. The allergens that accumulate in the body have a direct effect on the functional activity of phagocytes. The study of the immune status in children with atopic allergic diseases it is necessary to conduct a reasonable individual pathogenic immune to improve the effectiveness of standard therapy, reduced the severity of the disease, frequency of exacerbations, and reduce the frequency and severity of comorbidity. Determination of specific IgE to a wide range of allergens, it is recommended to include in the scheme is mandatory laboratory examination of patients with atopic allergies. During the examination and treatment of patients suffering from allergic diseases, it is necessary to consider the possibility of the presence of concomitant fungal sensitization. Measures to eliminate significant causal allergens should include correction of the child's nutrition, control over the environment and the remediation of foci of chronic infection and normalization of the intestinal microflora. Immunorehabilitation children with allergopathology should be carried out taking into account the possible presence and activity of the auto-immune process.

◆ **Key words:** atopic dermatitis; bronchial asthma; immune status; allergodiagnostic; autoantibodies.

REFERENCES

1. Balabolkin I.I. Allergiya u detey i ekologiya [Allergies in children and the environment]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2002; 5: 4.
2. Baranov A.A., Balabolkin I.I. Detskaya allergologiya [Children Allergology]. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: GEOTAR-Media. 2006.
3. Baranov A.A., Khaitov R.M. Allergologiya i immunologiya [Allergology and immunology]. Metod. rekomendatsii. Moskva: Soyuz pediatrov Rossii. 2010.
4. Berzhets V.M., Koreneva E.A., Khlgatyan S.V. et al. Vyyavlenie gribovoy sensibilizatsii u detey s atopicheskimi zabolevaniyami [Identification of fungal sensitization in children with atopic diseases]. Meditsinskaya immunologiya. 2011; 13 (4–5): 349.
5. Bolekhan A.V., Ivanov A.M., Nikitin V.Yu. et al. Pokazateli kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta u novorozhdennykh s nasledstvennoy predispozitsionnoy k atopicheskomu dermatitu [Indices of cellular and humoral immunity in newborns with hereditary predisposition to atopic dermatitis]. Meditsinskaya immunologiya. 2011; 13 (4–5): 349–50.
6. Zurochka A.V., Kvyatkovskaya S.V., Dvorchik E.E. et al. Issledovanie spontannoy i indutsirovannoy produktsii tsitokinov in vitro u bol'nykh s allergopatologiy v fazu klinicheskoy remissii zabolevaniya i u uslovno-zdorovykh lits s latentnoy sensitizatsiy [The study of spontaneous and induced cytokine production in vitro in patients with allelopathy clinical remission of the disease and conditionally healthy individuals with latent sensitization]. Meditsinskaya immunologiya. 2004; 6 (6): 551–56.
7. Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B., Chikina E.Yu. et al. Osobennosti immunologicheskikh pokazateley u bol'nykh ozhireniem i atopiey [Features of immunological parameters in patients with obesity and atopy]. Meditsinskaya immunologiya. 2011; 13 (4–5): 352–53.
8. Novik G.A. Atopicheskiy dermatit u detey [Atopic dermatitis in children]. Lechashchiy vrach. 2009; 4: 6–12.
9. Pustabaeva M.S., Vodovozova E.V., Ledeneva L.N. Osobennosti immunnogo statusa u detey s atopicheskim dermatitom u detey Stavropol'skogo kraia [Peculiarities of the immune status in children with atopic dermatitis in children Stavropol territory]. Meditsinskaya immunologiya. 2011; 13 (4–5): 355–56.
10. Fedorovich S.V., Maksimenko A.A., Arsent'yeva N.L. et al. Osobennosti formirovaniya allergopatologii ot vozdeystviya khimicheskikh faktorov [Peculiarities of formation allergic to chemical factors]. Meditsinskaya immunologiya. 2002; 4 (2): 183.

11. Anandan C., Nurmatov U., van Schayck O.C.P., Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*. 2010; 65: 152–67.

◆ Информация об авторах

Гурина Ольга Петровна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, зав. лаборатории клинической иммунологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Дементьева Елена Александровна — мл. научн. сотрудник. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Блинов Александр Евгеньевич — старший научный сотрудник. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alex.blinov@mail.ru.

Варламова Ольга Николаевна — научный сотрудник. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Тимохина Вера Ивановна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Gurina Olga Petrovna — MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Clinical Immunology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ol.gurina@yandex.ru.

Demytyeva Elena Aleksandrovna — Junior Researcher. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zorra2@yandex.ru.

Blinov Aleksandr Evgenevich — Senior Researcher. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alex.blinov@mail.ru.

Varlamova Olga Nikolaevna — Researcher. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.

Timokhina Vera Ivanovna — MD, PhD, Senior Researcher. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.

ПРИМЕНЕНИЕ ВРЕМЕННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ КАК СПОСОБ ПОДДЕРЖАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© А.Б. Наумов¹, М.В. Диденко^{1,2}, С.П. Марченко¹, В.В. Суворов¹, И.И. Аверкин¹, Г.С. Пасенов²

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

²ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. После кардиохирургических операций одной из основных задач для врача является достижение адекватной системной гемодинамики. В связи с этим на этапе завершения кардиохирургической операции целесообразно принимать меры для проведения временной электрокардиостимуляции (ЭКС) в послеоперационном периоде. Это также решает некоторые проблемы, связанные с нарушением ритма сердца. Способов фиксации электродов для временной ЭКС, как и методик ее проведения, множество. Во многих кардиохирургических клиниках, методом выбора является предсердно-правожелудочковая ЭКС, а местами прикрепления эпикардиальных электродов для временной стимуляции являются передняя стенка правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ). Такой способ временной ЭКС заблаговременно определяет диссинхронию желудочков, с последующими нарушениями гемодинамики, что может ухудшить церебральную перфузию. Некоторые кардиохирургические центры предлагают атрио-бивентрикулярный вариант проведения временной ЭКС с целью улучшения гемодинамики в послеоперационном периоде. По данным большинства авторов, предсердно-бивентрикулярная стимуляция значительно улучшает показатели гемодинамики в послеоперационном периоде после операции на сердце. К тому же, возможно, применение метода бивентрикулярной электрокардиостимуляции после операции позволит снизить потребность в послеоперационной поддержке инотропными препаратами [16, 20]. Это наблюдение имеет потенциал клинического применения, т.к. такой способ способствует улучшению кровоснабжения головного мозга [12].

Ключевые слова: эпикардиальная бивентрикулярная кардиостимуляция; кардиохирургические операции; церебральная перфузия; церебральная протекция.

ВВЕДЕНИЕ

В конце каждой кардиохирургической операции необходимо обеспечить возможность осуществления временной ЭКС в послеоперационном периоде. Одной из основных задач применения временной ЭКС является адекватная поддержка системной гемодинамики. Но всегда возникает вопрос о выборе наилучшей методики временной ЭКС у пациентов кардиохирургического профиля. Кроме того, на данный момент нет единого алгоритма подшивания электродов, нет многоцентровых исследований, которые доказывали бы эффективность и необходимость применения какой-либо единой методики. Как заведено во многих кардиохирургических клиниках, методом выбора является предсердно-правожелудочковая стимуляция, а местом прикрепления эпикардиальных электродов для временной стимуляции является правое предсердие и правый желудочек в случае брадикардии или развившейся полной АВ-блокады. Но это заблаговременно определяет диссинхронию желудочков, с последующими гемодинамическими нарушениями [17]. Другие кардиохирургические центры предлагают атрио-бивентрикулярный вариант прикрепления эпикардиальных электродов

с целью улучшения гемодинамики в послеоперационном периоде [4, 10, 12, 17]. Однако этот вывод не всегда подтверждается в клинической практике [22].

Большинство кардиохирургических пациентов имеют сопутствующую патологию в виде хронической сердечной недостаточности, что повышает риск развития послеоперационного синдрома слабого выброса. Фармакологическая терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) малоэффективна и приводит к драматическим последствиям в отдаленном периоде, особенно у пациентов с систолической дисфункцией. Есть мнение, что в качестве дополнительной терапии пациентов с застойной сердечной недостаточностью имеет смысл применять кардиальную ресинхронизирующую терапию [1, 3, 8].

Существует множество мнений о том, что целесообразнее после кардиохирургических операций, а особенно при риске острой сердечной недостаточности, применение кардиальной ресинхронизирующей терапии (бивентрикулярная стимуляция) [7, 11, 23]. По данным некоторых авторов, кардиальная ресинхронизирующая терапия повышает выживаемость и снижает уровень летальности

у пациентов с нарушениями функции сердца, особенно с нарушениями ритма и проводимости, в послеоперационном периоде после кардиохирургических операций [9, 13, 18]. Другие считают, что влияние на выживаемость недостаточно изучено в подобных группах пациентов [6]. В исследовании COMPANION пациенты были разделены на группы: с применением оптимальной медикаментозной терапии, ресинхронизирующей бивентрикулярной ЭКС, и с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. 30-дневная смертность, в том числе интраоперационная, составила 1% в группе пациентов с медикаментозной терапией, 1,8% в группе с ресинхронизирующей ЭКС, и 1,2% в третьей группе. В течение первого года смертность составила 45, 31 и 29% соответственно. 35%-й относительный риск и высокая частота нежелательных явлений в группе медикаментозного лечения к сожалению вынудили остановить исследование в этой группе.

Некоторые исследования продемонстрировали значительное улучшение результатов у пациентов с бивентрикулярной стимуляцией по сравнению с плацебо. Одно из таких исследований демонстрирует, что 30% пациентов не отмечали симптоматического улучшения. Кроме того, у большей части пациентов не выявлены эхокардиографические признаки улучшения функции ЛЖ и/или изменение его размеров в ответ на кардиоресинхронизирующую терапию [19, 24, 25].

В противоположность вышесказанному другие авторы указывают на то, что улучшение функции и размеров левого желудочка (ЛЖ) («обратное ремоделирование») в результате кардиоресинхронизирующей терапии является ключевым предиктором смертности у пациентов с сердечной недостаточностью. Примечательно, что симптоматическое улучшение не было связано с лучшей выживаемостью [26].

Гемодинамические эффекты

Гемодинамические показатели значительно ухудшаются в случаях, когда физиологическая модель активации не соблюдается. В частности, давление в правом предсердии, легочной артерии и давление заклинивания легочных капилляров существенно различаются в режимах AAI, DDD и стимуляции VVI, будучи самым низким в первом случае, когда последовательность атриовентрикулярной и желудочковой активации сохраняется, и самым высоким случае, когда десинхронизация исключена.

Левожелудочковая или бивентрикулярная стимуляция (сердечная ресинхронизирующая тера-

пия) была предложена в качестве дополнительной терапии для пациентов с тяжелой ХСН, осложненной несогласованным сокращением желудочков в связи с задержкой внутрижелудочковой проводимости. Следует отметить, однако, что улучшение механической синхронии и функции не обязательно потребует увеличения электрической синхронности, а более свежие данные спорные в отношении корреляции между электрическими функциями (продолжительность QRS) и степенью электромеханической десинхронизации желудочков у пациентов с правожелудочковой стимуляцией [5, 14]. Было также показано, что независимо от наличия ХСН, после активации стенки ЛЖ не всегда активируется межжелудочковая перегородка.

Помещая электрод в область середины боковой стенки ЛЖ, достигается наибольшее увеличение систолической функции по сравнению с любой другой локализацией, которая может быть достигнута [2]. Кроме того, у большинства пациентов с ПЖ стимуляцией провоцируется интравентрикулярная, нежели межжелудочковая десинхронизация, предполагая, что у таких больных, основной причиной нарушения функции ЛЖ будет наличие внутрилевожелудочковой десинхронизации.

Существуют системы с тремя отдельными независимыми портами, что позволяет определять настройки для каждого желудочка в отдельности, а именно программировать время задержки стимуляции правого и левого желудочков. С применением этого метода достигается улучшение функционального класса сердечной недостаточности, повышение фракции выброса ЛЖ, снижение конечного систолического и конечного диастолического размера ЛЖ, снижение числа госпитализаций и улучшение качества жизни [15].

Бивентрикулярная стимуляция применяется для преодоления негативных последствий асинхронного сокращения желудочков предварительной задержкой активации сокращения желудочков, и тем самым достигается ресинхронизация желудочков. Основным механизмом действия кардиоресинхронизирующей терапии считается изменение аномальной активации желудочков. Бивентрикулярная стимуляция приводит к генерации двух волн возбуждения желудочка, в результате чего активация желудочков происходит более равномерно. В итоге сокращение ЛЖ более эффективное, повышается ударный объем, при этом не происходит повышения экстракции кислорода миокардом, а также снижается митральная регургитация и оптимизируется диастолическая дисфункция миокарда, если таковые имелись [21].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на базе лаборатории экспериментальной медицины Научно-исследовательского центра СПбГПМУ. В исследование включены 18 лабораторных свиней («минипиги») массой тела 8–14 кг без соматической и инфекционной патологии (четыре животных массой 8 кг, пять — 10 кг, шесть — 11 кг, два — 12 кг, один — 14 кг).

Выполнено исследование эффективности временной эпикардиальной ЭКС в бивентрикулярном (трехкамерном) и однокамерном (правый желудочек) режиме у восемнадцати животных. У каждого животного оценено влияние на системную гемодинамику временной бивентрикулярной и однокамерной ЭКС.

Для реализации поставленных целей после выполненных кардиохирургических операций проводили исследования нескольких методов временной ЭКС у животных.

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено исследование эффективности временной эпикардиальной ЭКС в бивентрикулярном (трехкамерном) и однокамерном режиме у восемнадцати животных.

Исследование выполнено в два этапа.

Первый этап: выполнение операций и исследований временной ЭКС с применением различных методик. Исследование проводилось последовательно, независимо друг от друга, в условиях экспериментальной кардиохирургической операции.

До начала исследования, после выполненной премедикации проводилось исходное обследование животного, включающее в себя: клинический анализ крови, биохимический анализ артериальной и венозной крови. Все исследования крови выполнены при одинаковых условиях внешней среды. Также всем животным произведена запись электрокардиограммы для определения исходной электрофизиологической функции сердца. Динамическое наблюдение и оценка показателей центральной гемодинамики мониторировалось с помощью модульного монитора фирмы Philips, набора для мониторинга гемодинамики (частота сердечных сокращений, уровень артериального давления, центрального венозного давления, давления в легочной артерии, сердечный выброс), и с применением метода инвазивного мониторинга артериального давления по методике Сельдингера (после выполнения стернотомии с использованием доступа к одной из ветвей плечевого ствола). Чтобы оценить функцию сердца, клапанного и подклапанного аппаратов, размеры камер сердца, произвести расчеты ударного объема левого

желудочка, фракции выброса левого желудочка, выполнено эхокардиографическое исследование с помощью аппарата для УЗИ фирмы «Acuson».

Все операции выполнены под общим наркозом, с применением метода вспомогательного кровообращения. После индукции в анестезию, а также после достижения хирургической стадии наркоза и полной миоплегии производилась интубация трахеи с последующим началом ИВЛ. Далее хирургической бригадой производилась срединная стернотомия, выполнялась операция. Для остановки сердечной деятельности и защиты миокарда применяли кровяную холодовую калиевую кардиopleгию в сочетании с методом системной гипотермии. По завершении операции подшивали электроды для возможности проведения временной ЭКС. В исследовании применяли униполярные электроды для временной ЭКС фирмы BBRAUN. Один из предсердных электродов подшивался в верхне-переднюю область правого предсердия наиболее близко к области межпредсердной перегородки, второй — к проксимальному участку терминальной борозды. Один из правожелудочковых электродов подшивался к передне-боковой стенке на расстоянии 3–4 см от верхушки сердца, другой — к диафрагмальной поверхности правого желудочка. Один из левожелудочковых электродов фиксировался в область середины боковой стенки левого желудочка, второй — к диафрагмальной поверхности левого желудочка. Для проведения временной ЭКС применялся электрокардиостимулятор OSCOR с возможностью обеспечения бивентрикулярной стимуляции. Отключение животного от аппарата искусственного кровообращения производилось при стабилизации центральной гемодинамики на фоне опережающей кардиостимуляции с последующим переводом животного на естественную циркуляцию и наблюдением в течение часа. После восстановления деятельности сердца проводили изучение влияния различных методов временной ЭКС на системную гемодинамику.

Животные наблюдались в течение 7 часов после операции. По истечении 7 часов выполнена эвтаназия животного в соответствии с нормами биоэтики, под наркозом.

Второй этап: статистический анализ и обработка полученных данных.

Оценка эффективности разных методов временной эпикардиальной ЭКС после операций на сердце проводилась по показателям инвазивной гемодинамики, ультразвуковой оценки показателей гемодинамики. Статистический анализ и обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS, применялся t-критерий Стьюдента. Уровень значимости принят за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты нашего исследования демонстрируют высокую эффективность временной бивентрикулярной ЭКС, достигается наилучший гемодинамический эффект по сравнению с другими методами временной ЭКС. Вероятно, это связано с тем, что у большинства пациентов с правожелудочковой стимуляцией провоцируется диссинхронизация желудочков, что приводит к значимым нарушениям насосной функции сердца и тем самым к меньшей гемодинамической эффективности.

Из полученных данных следует, что фракция выброса в группе животных, которым применялась временная бивентрикулярная ЭКС (режим DDBV) ($M=47,96$, $SD=6,75$) была выше, чем в группе животных, которым применялась временная ЭКС в режиме VVI ($M=40,7$, $SD=5,97$) в среднем на 7,26% ($t=-3,416$, $p=0,002$, [95% ДИ -11,58; -2,94]).

Интеграл линейной скорости кровотока в области корня аорты (VTI) в группе животных, которым применялась бивентрикулярная ЭКС ($M=23,95$, $SD=3,79$) был выше, чем в группе животных, которым применялась временная ЭКС в режиме VVI ($M=16,95$, $SD=1,02$) в среднем на 7 ($t=-5,171$, $p<0,0001$, [95% ДИ -9,75; -4,25]). Ударный объем определяется по формуле $0,785 \times D^2 \times VTI$, поэтому из полученных данных статистического анализа следует, что в режиме стимуляции DDBV гемодинамические показатели значительно лучше. Например, при $VTI=15$, $D=1,5$ см и ЧСС=100 уд/мин ударный объем будет равен 26,5 мл, а сердечный выброс будет составлять 2650 мл/мин. При тех же параметрах D и ЧСС, если $VTI>$ будет на 7, т.е. $VTI=22$, ударный объем составит 38,9 мл, а сердечный выброс будет равен 3890 мл/мин.

ВЫВОДЫ

1. Применение временной эпикардиальной ЭКС в режиме DDBV в послеоперационном периоде в эксперименте на животных позволяет достичь адекватной церебральной перфузии.
2. Исследование демонстрирует высокую эффективность временной бивентрикулярной ЭКС: достигается наилучший гемодинамический эффект по сравнению с другими методами временной ЭКС.
3. Для более детальной и качественной оценки применения временной бивентрикулярной ЭКС, как способа поддержания церебральной перфузии, после кардиохирургических операций и разработки рекомендаций необходимо продолжить исследования.

Благодарность

Эта статья подготовлена вместе с коллегами из «Центра детской кардиологии и кардиохирургии», г. Киев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L., et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1845–53.
2. Auricchio A., Stellbrink C., Block M., et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation.* 1999; 99: 2993–3001.
3. Bakker P.F., Meijburg H., De Vries J.W., et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2000; 4: 395–404.
4. Berberian G., Quinn T.A., Kanter J.P., et al. Optimized biventricular pacing in atrioventricular block after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 870–75.
5. Bordachar P., Garrigue S., Lafitte S., et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation. *Heart.* 2003; 89: 1401–5.
6. Bristow M.R., Feldman A.M., Saxon L.A. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J. Card. Fail.* 2000; 6: 276–85.
7. Cannesson M., Gostoli B., Rosamel P., et al. Successful cardiac resynchronization therapy after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2007; 104: 71–4.
8. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T., et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 873–80.
9. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E., et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1539–49.
10. Dzembali O., Bakhtiary F., Israel C.W., et al. Impact of different pacing modes on left ventricular function following cardiopulmonary bypass. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 56: 87–92.
11. Fox D.J., Petkar S., Davidson N.C., et al. Biventricular pacing in a patient with ventilatory and inotropic dependent heart failure following coronary artery bypass surgery. *Europace.* 2005; 7: 490–91.

12. Gaudiani V.A., Castro L.J., Fisher A.L. Biventricular pacing during cardiac operations. *Heart. Surg. Forum.* 2003; 6: 126–28.
13. Kass D.A., Chen C.H., Curry C., et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation.* 1999; 99: 1567–73.
14. Leclercq C., Faris O., Tunin R., et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation.* 2002; 106: 1760–3.
15. Leon A.R., Greenberg J.M., Kanuru N., et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation. Effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1258–63.
16. Penicka M., Bartunek J., De Bruyne B., et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation.* 2004; 109: 978–83.
17. Pham P.P., Balaji S., Shen I., et al. Impact of conventional versus biventricular pacing on hemodynamics and tissue Doppler imaging indexes of resynchronization postoperatively in children with congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2284–89.
18. St. John Sutton M.G., Plappert T., Abraham W.T., et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation.* 2003; 107: 1985–90.
19. Stellbrink C., Breithardt O.A., Franke A., et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using haemodynamically optimised pacing on left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1957–65.
20. Suffoletto M.S., Dohi K., Cannesson M., et al. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006; 113: 960–68.
21. Valls-Bertault V., Fatemi M., Gilard M., et al. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace.* 2004; 6: 438–43.
22. Vogel M., Schmidt M.R., Kristiansen S.B., et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel non-invasive index of right ventricular contractility: Comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation.* 2002; 105: 1693–99.
23. Weisse U., Isgro F., Werling C., et al. Impact of atrio-biventricular pacing to poor left-ventricular function after CABG. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 50: 131–35.
24. Yu C.M., Fung W.H., Lin H., et al. Predictors of left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischaemic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 684–8.
25. Yu C.M., Fung J.W., Zhang Q., et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodelling in both ischaemic and non-ischaemic heart failure after cardiac resynchronisation therapy. *Circulation.* 2004; 110: 66–73.
26. Yu C.M., Bleeker G.B., Fung J.W., et al. Left ventricular reverse remodelling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronisation therapy. *Circulation.* 2005; 112: 1580–86.

TEMPORARY BIVENTRICULAR PACING AFTER CARDIAC SURGERY: A METHOD OF SUPPORTING CEREBRAL PERFUSION

Naumov A.B., Didenko M.V., Marchenko S.P., Suvorov V.V., Averkin I.I., Pasenov G.S.

◆ **Resume.** One of the main aims in postoperative period after cardiac surgery is the improving good systemic hemodynamics. In this connection after the cardiac operation it is necessary to use temporary pacing. In literature we can find a lot of methods of application temporary pacing, but what is better we don't know. Routinely, in cardiac surgical procedures, epicardial pacing leads are placed on the right atrium and right ventricle in case of significant bradycardia or the development of atrioventricular block. It has been reported previously that right atrium – right ventricle pacing may induce left ventricle dyssynchrony and hemodynamic compromise compared with atrial pacing alone. On the other hand, it has recently been suggested that right atrio-biventricular pacing may improve hemodynamics in postcardiac surgery patients. However, this conclusion is not clear in the clinical setting. And may be we will be able to reduce the doses of inotropes, if we will be use method of right atrio-biventricular pacing [16, 20]. Temporary atrio-biventricular pacing improves cardiac output after open-heart surgery and whether ventricular pacing optimization increases cardiac output in this setting. We will examine which forms of cardiac dysfunction benefit from temporary pacing using direct and indirect measures of perfusion and cardiac function. We will also analyze hemodynamics effect after cardiac operation with different setting of pacemaker. The results of our study demonstrate the high efficiency of temporary biventricular pacing, achieved the best

hemodynamic effect compared with other methods of temporary pacemaker.

◆ **Key words:** epicardial biventricular pacing; pacing after cardiac surgery; cerebral perfusion; cerebral protection.

◆ Информация об авторах

Наумов Алексей Борисович — канд. мед. наук, доцент. Кафедра анестезиологии и реаниматологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: naumov99@gmail.com.

Диденко Максим Викторович — д-р мед. наук, доцент. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: maxdidenko@gmail.com.

Марченко Сергей Павлович — д-р мед. наук, профессор. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Суворов Виталий Владимирович — ассистент. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vitalikkrak@gmail.com.

Аверкин Игорь Игоревич — ассистент. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: averkin.igor@gmail.com.

Пасенов Гиппократ Сергеевич — кардиохирург клиники хирургии (усовершенствования врачей) им. П.А. Куприянова. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. E-mail: vrach1986@gmail.com.

Naumov Aleksey Borisovich — MD, PhD, Associate Professor Department of Anaesthesiology and Resuscitation. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: naumov99@gmail.com.

Didenko Maksim Viktorovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: maxdidenko@gmail.com.

Marchenko Sergey Pavlovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Suvorov Vitaliy Vladimirovich — Assistant Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vitalikkrak@gmail.com.

Averkin Igor Igorevich — Assistant Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: averkin.igor@gmail.com.

Pasenov Gippokrat Sergeyevich — cardiac surgery. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6, Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: vrach1986@gmail.com.



ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ И ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ГЕМОДИНАМИКИ

© С.П. Марченко¹, Г.Г. Хубулава^{1,2}, А.Б. Наумов¹, А.А. Селиверстова¹, Н.Д. Цыпурдеева², В.В. Суворов¹,
О.В. Невмержицкая¹, Ю.С. Александрович¹, Е.С. Кулемин¹

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

²ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Диагностика и лечение пациентов с нарушениями гемодинамики основывается на понимании физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Взаимоотношение между длиной мышечного волокна и силой сокращения было известно еще Фику (Fick). Отто Франк сформулировал фундаментальные принципы сократимости кардиомиоцитов. Штрауб (Straub) и Виггерс (Wiggers) описали кривую работы правого желудочка в 1914 году. Эрнест Старлинг (Ernest Starling) провел серию экспериментов в которых изучал зависимость выброса левого желудочка от венозного притока и эластического сопротивления аорты. Э. Старлинг опубликовал серию работ в 1914 году, в которых описал как механическая энергия сердечного сокращения зависит от длины волокна [31]. Еще одна существенная часть наших знаний исходит из экспериментальных разработок Артура Гайтона (Arthur Guyton) [12, 13, 30, 31]. Отсутствие количественной оценки объемного статуса привело к качественному подходу, описываемому термином «реакция на объемную нагрузку». Однако, как указывалось некоторыми авторами [16, 29], важно помнить о том, что реакция на преднагрузку не является патологическим состоянием. Количественный подход к оценке объемного статуса основывается на концепции Гайтона о среднем системном давлении наполнения, теоретически не зависящем от сердечной функции. Такой подход имеет клиническое применение. В данной обзорной статье рассматриваются возможности клинического применения, разработанных ими аспектов работы системы кровообращения, для мониторингирования и коррекции показателей гемодинамики у пациентов в клинической практике.

Ключевые слова: патофизиология гемодинамики; оценка гемодинамики; модель Гайтона.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕДНАГРУЗКИ ЗАКОН ФРАНКА–СТАРЛИНГА

Согласно закону Франка-Старлинга, увеличение преднагрузки или объема крови, поступающей к сердцу, приводит в ответ к увеличению сократимости сердечной мышцы. Чем больше растяжение волокна сердечной мышцы, тем больше (до определенного предела) сила сокращения в следующую систолу, и тем больше ударный объем (УО). Преднагрузка определяется длиной саркомера, а точнее напряжением в нем перед сокращением. Отношение между преднагрузкой и ударным объемом характеризуется тем, что ударный объем увеличивается вместе с преднагрузкой до тех пор, пока растяжение между актином и миозином не достигнет максимума. До этой точки на графике увеличение преднагрузки будет приводить к увеличению ударного объема, а после этой точки любое увеличение преднагрузки не повлияет на УО и может иметь повреждающий эффект (рис. 1).

ПРЕДНАГРУЗКА И РЕАКЦИЯ НА ПРЕДНАГРУЗКУ

Прямое измерение преднагрузки на практике невозможно. В связи с этим в клинической работе у пациентов с нарушениями гемодинамики особое

внимание уделяется изучению показателей, отражающих преднагрузку и реакцию на преднагрузку. За последние 30 лет было проведено несколько исследований, посвященных изучению преднагрузки по таким показателям как центральное венозное давление (ЦВД) и/или давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) [4–6, 15, 17, 19, 26, 35, 38]. Оказалось, что существенной взаимосвязи между преднагрузкой и этими показателями не выявлено. В связи с этим вопрос о надежности их применения в клинической практике остается открытым. Кумар и соавт. (2004 год) изучили у здоровых людей взаимосвязь между показателями преднагрузки (ЦВД, ДЗЛА, конечно-диастолический объем) и ударным объемом, и не обнаружили существенной взаимосвязи [18]. Марик и соавт. (2008 год) провели систематический обзор литературы, включавший анализ 24 клинических исследований, в которые вошли 803 пациента, и пришли к выводу об отсутствии взаимосвязи между ЦВД и объемом циркулирующей крови, а также к выводу о невозможности по ЦВД или изменению ЦВД предсказать реакцию гемодинамики на изменение объемной нагрузки [22].

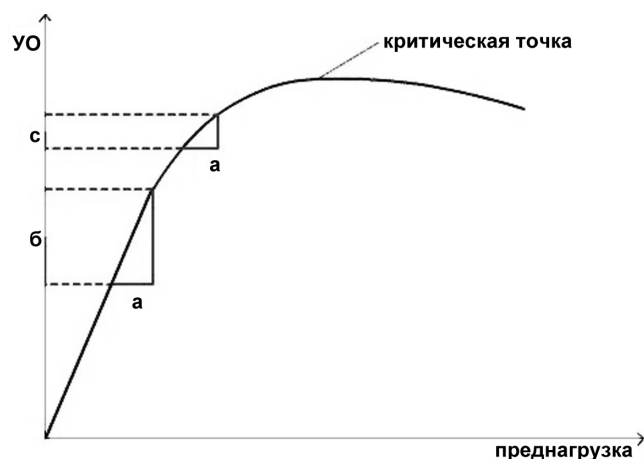


Рис. 1. Закон Франка-Старлинга: ударный объем увеличивается (б или с) вместе с преднагрузкой (а) до критической точки

Помимо показателей давления наполнения, существуют такие объемные показатели как индекс внутригрудного объема крови и индекс глобально-конечно-диастолического объема. Эти показатели измеряются с помощью метода транспульмональной термодилуции и являются более точными для оценки преднагрузки сердца [8, 19, 24, 34, 40]. При этом необходимо учитывать то, что взаимосвязь между преднагрузкой и УО зависит от желудочковой сократимости. Поэтому оценка желудочковой преднагрузки как статичного параметра недостаточна для определения реакции на инфузионную терапию. Статичные параметры, отражающие преднагрузку более информативны при высоких либо низких значениях, но не при промежуточных. Для измерения размеров полостей и объемов камер сердца наиболее точной является эхокардиография или магнитно-резонансная томография. Индексы конечно-диастолической площади и объема, измеренные с помощью этих методов лучше отражают преднагрузку левого желудочка, чем такой показатель, как давление заклинивания легочной артерии [37]. В одном из исследований было выявлено, что измерение пиковой скорости аортального потока является точным показателем реакции на инфузионную терапию у пациентов с септическим шоком, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [10]. Вариабельность диаметра нижней полой вены, связанная с дыханием у пациентов на ИВЛ также является точным, простым и неинвазивным параметром оценки целесообразности увеличения объема циркулирующей крови [1, 10].

Одна из проблем, связанных с показателями отражающими преднагрузку, заключается в том, что они оценивают абсолютные величины. Проблема данного подхода — отсутствие информации о ре-

зерве преднагрузки у пациентов. На практике наличие резерва преднагрузки означает, что ответом на дополнительную инфузионную терапию станет увеличение УО. Это называется «реакция на нагрузку объемом». Для определения реакции на объемную нагрузку по параметрам артериальных кривых в динамике (пульсовое давление, систолическое давление, ударный объем) Марик и соавт. (2009 год) провели систематический обзор [23]. В 29 исследованиях продемонстрировано, что реакцию на нагрузку объемом можно с высокой степенью точности оценить по динамике изменения параметров артериальных кривых при условии проведения ИВЛ с контролем параметров вентиляции по объему вдоха. Во всех исследованиях использован дыхательный объем 7 мл/кг или выше.

Несмотря на высокую точность параметров, полученных из артериальных кривых, они не могут использоваться у пациентов с патологией клапанов сердца, нарушениями ритма, внутрисердечными шунтами, поражениями периферических сосудов или низкой фракцией выброса. Кроме этого, следует учитывать, что ни один из параметров, полученных из артериальных кривых не отражает истинный объемный статус, а является лишь показателем динамического ответа желудочка во время дополнительной нагрузки объемом [33].

МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ГАЙТОНА

Согласно теории Гайтона (Guyton), сердце как таковое не является главным регулятором сердечного выброса [11]. Вместо этого скорость кровотока в тканях организма определяется комбинацией местных сигналов из тканей (доступность в кислороде, питательных веществах, накопление CO_2 и других продуктов регионарного метаболизма) и активностью вегетативной нервной системы. Таким образом, сердечный выброс контролируется суммой местных потоков крови через все ткани. Сумма потоков крови через все отдельные тканевые сегменты периферической циркуляции составляет венозный возврат. В устойчивом состоянии, сердечный выброс и венозный возврат эквивалентны, и любые показатели, которые будут определять венозный возврат будут определять и сердечный выброс.

Следуя аргументам Гайтона, кровоток через кровеносные сосуды определяется двумя факторами: градиентом давления в сосудах и сосудистым сопротивлением. Данную концепцию можно представить математически следующей формулой (законом Ома):

$$F = \Delta P / R, \text{ где:}$$

F — объем кровотока, ΔP — разница давления между двумя точками сосуда, R — сопротивление.

Гайтон указал на то, что скорость кровотока определяется именно градиентом давления между двумя точками сосуда, а не абсолютным значением давления в любой точке сосуда. Венозный возврат определяется тремя параметрами: средним системным давлением наполнения, давлением в правом предсердии и сопротивлением венозному возврату. Данное утверждение отражается следующей математической формулой:

$$BV = (P_{сс} - ДПП) / R_{вв}, \text{ где:}$$

$P_{сс}$ — это среднее системное давление наполнения, ДПП — давление в правом предсердии, $R_{вв}$ — сопротивление венозному возврату.

Среднее системное давление наполнения — это давление во всей сосудистой системе при остановке сердца и отсутствии движения жидкости. Среднее системное давление наполнения было описано Байлисом и Старлингом (Bayliss and Starling) на модели собаки в момент остановки сердца [2]. Это утверждение нуждается в пояснении. При постоянных статических условиях объем, необходимый для заполнения растяжимой трубки (например, такой как резиновая камера или кровеносный сосуд) без необходимости повышения давления для растяжения, называется нестрессовым объемом (V_N). Дополнительный объем, необходимый для растяжения камеры, подразумевает необходимость повышения давления (P) и эластического растяжения стенки сосуда. Эластическое растяжение стенки сосуда зависит от его комплайенса (податливости) (C). Этот объем называется стрессовым объемом (V_S) и связан с давлением следующим уравнением:

$$P = V_S / C.$$

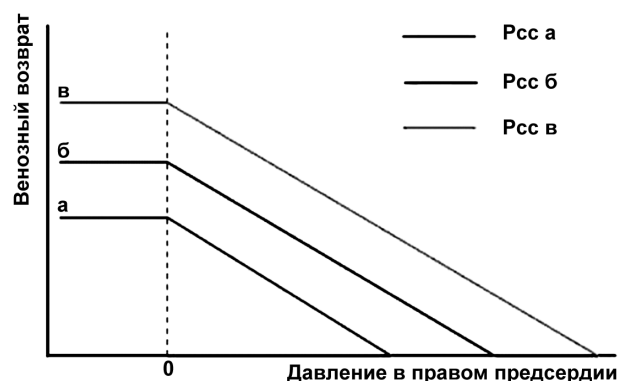


Рис. 2. Кривые венозного возврата. Зависимость венозного возврата от давления в правом предсердии при разных уровнях среднего системного давления наполнения ($P_{сс}$)

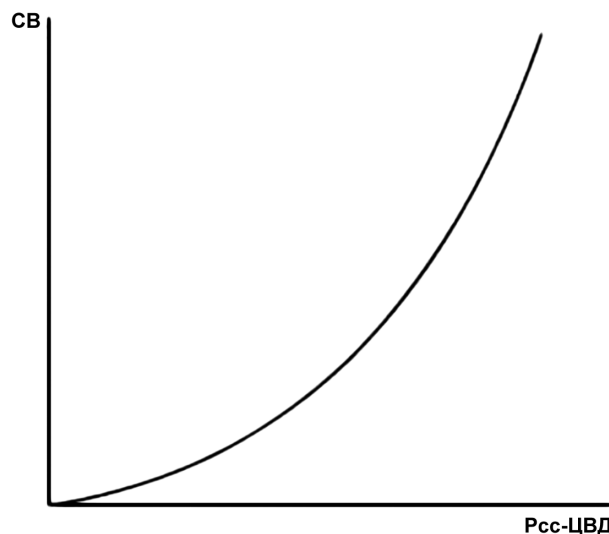


Рис. 3. Влияние градиента давления венозного возврата (среднее системное давление наполнения [$P_{сс}$] – давление правого предсердия [$ЦВД$]) на сердечный выброс ($СВ$)

Как следует из уравнения, среднее системное давление наполнения зависит полностью от стрессового объема циркуляции (а не от функции сердца как таковой) и комплайенса системы циркуляции. Для измерения этого давления сердце, по определению, должно быть остановлено. Таким образом, мы могли бы измерить или оценить этот параметр, и теоретически иметь количественное описание объема циркуляции, независимо от насосной функции сердца.

Гайтон изобразил кривые венозных возвратов (рис. 2) у умерших собак, у которых сердце было заменено искусственным насосом [3]. С помощью насоса изменялось давление в правом предсердии, среднее системное давление и общий объем циркуляции. Построенные кривые отражают то, что для любого данного давления в правом предсердии, чем больше среднее системное давление наполнения, тем больше венозный возврат. При изоволюметрических условиях, чем больше давление в правом предсердии, тем меньше венозный возврат.

В другом эксперименте, исходно здоровой собаке с большой скоростью проводили инфузию цельной крови. При этом каждые 2 минуты останавливали сердце электрическим фибриллятором. Среднее системное давление наполнения в течение нескольких секунд после чего восстанавливали сердечную деятельность. Одновременно измерялось давление в правом предсердии и сердечный выброс. По полученным данным строилась кривая зависимости сердечного выброса (венозного возврата) от градиента давления венозного возврата ($P_{сс}-ЦВД$) и (рис. 3).

Эта кривая иллюстрирует то, что венозный возврат и сердечный выброс примерно пропорциональны градиенту давления венозного возврата. Результаты, полученные Гайтоном все еще обсуждаются в литературе, однако они позволяют по-другому взглянуть на патофизиологию работы системы кровообращения [3, 21].

СРЕДНЕЕ СИСТЕМНОЕ ДАВЛЕНИЕ НАПОЛНЕНИЯ

Основная проблема в определении градиента давления венозного возврата состоит в трудности измерения среднего системного давления наполнения у пациентов с нормальной циркуляцией. Schipke et al. в 2003 году провели серию экспериментов в которых проводили последовательно фибрилляцию-дефибрилляцию у 82 пациентов, для того чтобы измерить среднее системное давление наполнения в течение 13 ± 2 секунд [36]. Устойчивого выравнивания давления достигнуто не было. Разница между артериальным давлением сохранялась на уровне $13,2 \pm 6,2$ мм рт. ст. Результаты исследования предполагают, что среднее системное давление наполнения нельзя измерить напрямую, если время прекращения кровообращения составляет менее 20 секунд, что по этическим соображениям не может быть применено у человека. Тем не менее Гайтону удалось установить, что существует линейная зависимость между давлением в правом предсердии и венозным возвратом. Давление в правом предсердии, соответствующее нулевой отметке на графике 2 отражает среднее системное давление наполнения [2]. Это и стало основой для ряда других исследований.

Для построения кривой венозного возврата, отражающей взаимоотношение между изменением ударного объема правого желудочка и давлением в правом предсердии во время кратковременного положительного давления на вдохе, Пинский (Pinsky) в 1984 году разработал модель на животном с интактной циркуляцией. Экстраполированные значения среднего системного давления наполнения оказались схожи с значениями среднего системного давления наполнения, измеренными во время остановки сердца у человека. В ряде других исследований линейная зависимость между венозным возвратом, ЦВД и расчетным средним системным давлением наполнения была подтверждена на моделях животных с нормальной циркуляцией [9, 14, 39]. Маас и его коллеги в 2009 году применили те же принципы для исследования влияния 12-секундной задержки дыхания на трех различных уровнях ЦВД и сердечного выброса. Измерения проводились методом контурирования пульсовой кривой в течение трехсекундной пробы у кардиохирургических паци-

ентов, находящихся на ИВЛ [20]. В данном исследовании продемонстрирована линейная зависимость между ЦВД и сердечным выбросом, а также показана возможность оценки среднего системного давления наполнения у пациентов с нормальной циркуляцией, находящихся в отделении кардиореанимации. Очевидно, что эта методика применима только у пациентов на ИВЛ с контролем по объему и ритмичным пульсом. Паркин и Райт (Parkin, Wright) в 1991 году предложили альтернативный подход для оценки аналога среднего системного давления наполнения (Рсса), а именно среднего артериального давления (САД), давления в правом предсердии, сердечного выброса и антропометрических данных [27]. В сущности, они использовали математический алгоритм для создания модели сердечно-сосудистой системы, состоящей из сердца и сосудистой системы, включающей в себя эластичные артериальный и венозный сегменты, а также сопротивление потоку крови. Использовались измеренные параметры, скорректированные для модели. Моделировали остановку сердца. Эта модель описывается формулой, с помощью которой можно оценить среднее системное давление наполнения:

$$Рсса = 0,96 \text{ ДПП} + 0,04 \text{ САД} + сСВ, \text{ где:}$$

СВ — сердечный выброс, с — величина сопротивления, определяется с помощью антропометрических данных пациента (рост, вес и возраст).

Клиническая эффективность данного подхода тестировалась на 10 пациентах с острой почечной недостаточностью, находящихся на непрерывной вено-венозной гемофильтрации [38]. Инфузионная заместительная терапия контролировалась так, чтобы достичь значения среднего системного давления наполнения. Несмотря на некоторые ограничения данной работы, такой подход является подтверждением идеи измерения среднего системного давления наполнения, как количественного параметра объемного статуса.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАБОТЫ СЕРДЦА

Для объяснения роли сердца в системе циркуляции Паркин (Parkin) и Ленинг (Leaning) предложили модель, состоящую из резервуаров [29]. Модель состоит из четырех частей: 1) большой резервуар с жидкостью и давлением P_0 ; 2) выходная труба в основании стенки резервуара с сопротивлением R и потоком F ; 3) маленькая камера с давлением P_c ; 4) в малом резервуаре человек, перекачивающий ведром воду обратно в большой резервуар (рис. 4).

В эту модель логично было бы добавить гемодинамическое системное сосудистое сопротивление, обозначив его как R_g .

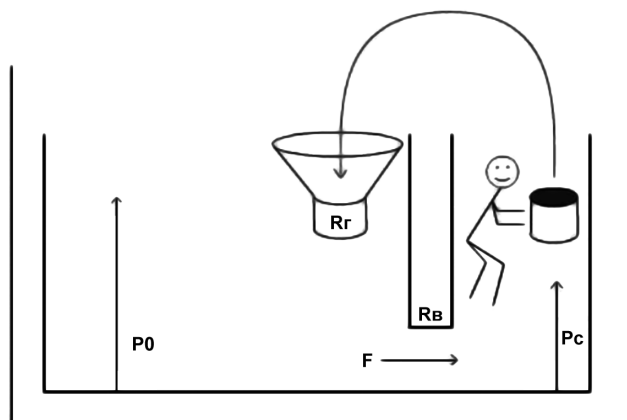


Рис. 4. Модель циркуляции с двумя резервуарами (P = давление, R = сопротивление, F = поток)

Малая камера заполняется пассивно через трубу за счет градиента давления между большим и малым резервуарами, а человек аккуратно поддерживает давление в маленькой камере (P_c) постоянным и на низком уровне; При этом общий выброс равняется потоку в камере (F), где:

$$F = (P_d - P_c)/R$$

В этом уравнении P_d (давление в большом резервуаре) является аналогом среднего системного давления наполнения, P_c (давление в маленькой камере) является аналогом давления в правом предсердии, R — венозному сопротивлению, F — венозному возврату.

Работа человека при перекачивании воды является аналогом работы сердца. Если человек перестанет перекачивать воду, P_c (давление в маленькой камере) сравняется с P_d (давление в большом резервуаре) и эффективность перекачивания станет равна нулю. И наоборот, энергичная работа по перекачиванию будет приводить к уменьшению P_c (давление в маленькой камере) и увеличению эффективности его работы, то есть функции сердца (ФС). Таким образом, мы можем применить следующее небольшое выражение для описания эффективности перекачивания воды:

$$ФС = (P_d - P_c)/P_d = 1 - P_c/P_d$$

Глобальная насосная функция сердца (ГНФС) может быть определена, используя аналог R_{ss} , где $ГНФС = (R_{ss} - ДПП)/R_{ss} = 1 - ДПП/R_{ss}$

Если сердце останавливается, то давление в правом предсердии приближается к показателю аналога среднего системного давления наполнения, а показатель главной насосной функции — к нулю. При увеличении сердечного выброса давление в правом

предсердии приблизится к нулю, а глобальная насосная функция сердца увеличится. Эта взаимосвязь между давлением правого предсердия и сердечным выбросом рассматривалась ранее Гайтоном, который говорил, что «давление правого предсердия не является основным определяющим фактором сердечного выброса, вместо этого, оно определяется сердечным выбросом» [2]. Данное уравнение дает давлению правого предсердия роль индикатора взаимосвязи между объемным статусом и функцией сердца [7].

Описанная выше концепция использовалась в системе, разработанной для расчета показателей функционирования сердца и Pmsa (Navigator, Applied Physiology, Pty Ltd, Sydney, Australia). Для этого использовались антропометрические данные пациента и гемодинамические параметры, полученные с монитора инвазивной гемодинамики (включавшие давление правого предсердия, АД, сердечный выброс).

Проведено только одно клиническое испытание данной системы [32]. В это рандомизированное контролируемое исследование вошли 112 пациентов, после плановых кардиохирургических операций. Система «Navigator» использовалась для того, чтобы достичь и удержать определенные гемодинамические и метаболические показатели, определенные для каждого пациента реаниматологами. Сравнение проводилось с группой пациентов, у которых для достижения тех же целей использовался катетер Сван-Ганса. Первой конечной точкой исследования было измерение и поддержание заданных параметров сердечного выброса и среднего артериального давления. Различий между группами выявлено не было. Кроме этого, не было выявлено различий по частоте развития фибрилляции предсердий, неблагоприятным осложнениям, длительности нахождения в реанимации и в стационаре. Авторы пришли к выводу, что коррекция тактики лечения с помощью системы «Navigator» не уступает стандартным подходам, используемым при лечении пациентов в кардиореанимации. Однако ни в одном из шести центров, участвовавших в исследовании не использовались стандартизированные протоколы коррекции водного баланса, тактики инотропной поддержки и применения вазоактивных препаратов. Их использование проводилось на основе клинического мышления специалистов, что затрудняет проведение сравнений между группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие количественной оценки объемного статуса привело к качественному подходу, описываемому термином «реакция на объемную нагрузку». Однако, как указывалось некоторыми авторами

[16, 29], важно помнить о том, что реакция на преднагрузку не является патологическим состоянием. Многочисленные факторы влияют на изменение объема циркулирующей крови, например, венозный комплайнс (растяжимость вен), желудочковый комплайнс или желудочковая дисфункция, инфузирванный объем и другие [7, 25]. В целом необходимо признать, что несмотря на ограничения, упомянутые в данном обзоре, количественный подход к оценке объемного статуса основывается на концепции Гайтона о среднем системном давлении наполнения, теоретически не зависящем от сердечной функции. Такой подход имеет клиническое применение. Математический подход Паркина и соавт. нуждается в дальнейшей оценке для того, чтобы определить возможность его широкого применения в клинической практике [28]. Важно определить, можно ли, опираясь на среднее системное давление наполнения или глобальную насосную функцию сердца, проводить интенсивную терапию у пациентов в кардиореанимации в ближайшем будущем. В этом контексте целесообразно проводить дальнейшие исследования.

Благодарность

Эта статья выполнена в кооперации с Heidelberg University Hospital, Germany.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbier C., Loubieres Y., Schmit C., et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intens. Care. Med.* 2004; 30: 1740–46.
2. Bayliss W.M., Starling E.H. Observations on venous pressures and their relationship to capillary pressures. *J. Physiol.* 1894; 16: 159–318.
3. Brengelmann G.L. Counterpoint: the classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is not correct. *J. Appl. Physiol.* 2006; 101: 1525–26.
4. Buhre W., Weyland A., Schorn B., et al. Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1999; 16: 11–17.
5. Calvin J.E., Driedger A.A., Sibbald W.J. The hemodynamic effect of rapid fluid infusion in critically ill patients. *Surgery.* 1981; 90: 61–76.
6. Calvin J.E., Driedger A.A., Sibbald W.J. Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients? *Crit. Care. Med.* 1981; 9: 437–43.
7. Cecconi M., Parsons A.K., Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2011; 17: 290–95.
8. Della Rocca G., Costa G.M., Coccia C., Pompei L., Di Marco P., Pietropaoli P. Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation. *Anesth. Analg.* 2002; 95: 835–43.
9. Den Hartog E.A., Versprille A., Jansen J.R. Systemic filling pressure in intact circulation determined on basis of aortic vs. central venous pressure relationships. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: 2255–58.
10. Feissel M., Michard F., Mangin I., Ruyer O., Faller J.P., Teboul J.L. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest.* 2001; 119: 867–73.
11. Guyton A.C. *Basic Human Physiology: Normal Function and Mechanisms of Disease.* Saunders, Philadelphia; 1971.
12. Guyton A.C. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol. Rev.* 1955; 35: 123–29.
13. Guyton A.C., Lindsey A.W., Kaufmann B.N. Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am. J. Physiol.* 1955; 180: 463–8.
14. Hiesmayr M., Jansen J.R., Versprille A. Effects of endotoxin infusion on mean systemic filling pressure and flow resistance to venous return. *Pflugers. Arch.* 1996; 431: 741–47.
15. Hoeft A., Schorn B., Weyland A., et al. Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiol.* 1994; 81: 76–86.
16. Jansen R., Maas J.J., Pinsky M.R. Bedside assessment of mean systemic filling pressure. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2010; 16: 231–36.
17. Jardin F., Valtier B., Beauchet A., Dubourg O., Bourdarias J.P. Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intens. Care. Med.* 1994; 20: 550–54.
18. Kumar A., Anel R., Bunnell E., et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit. Care. Med.* 2004; 32: 691–99.
19. Lichtwarck-Aschoff M., Zeravik J., Pfeiffer U.J. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intens. Care. Med.* 1992; 18: 142–47.
20. Maas J.J., Geerts B.F., Van den Berg P.C., Pinsky M.R., Jansen J.R. Assessment of venous return curve and mean systemic filling pressure in postoperative cardiac surgery patients. *Crit. Care. Med.* 2009; 37: 912–18.

21. Magder S. Point: the classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. *J. Appl. Physiol.* 2006; 101: 1523–25.
22. Marik P.E., Baram M., Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* 2008; 134: 172–78.
23. Marik P.E., Cavallazzi R., Vasu T., Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit. Care. Med.* 2009; 37: 2642–47.
24. Michard F., Alaya S., Zarka V., Bahloul M., Richard C., Teboul J.L. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest.* 2003; 124: 1900–08.
25. Michard F., Teboul J.L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002; 121: 2000–08.
26. Osman D., Ridet C., Ray P., et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit. Care. Med.* 2007; 35: 64–8.
27. Parkin W.G., Wright C.A. Three dimensional closed loop control of the human circulation. *Int. J. Clin. Monit. Comput.* 1991; 8: 35–42.
28. Parkin W.G., Wright C.A., Bellomo R., Boyce N. Use of a mean systemic filling pressure analogue during the closed-loop control of fluid replacement in continuous hemodiafiltration. *Crit. Care.* 1994; 9: 124–33.
29. Parkin W.G., Leaning M.S. Therapeutic control of the circulation. *J. Clin. Monit. Comput.* 2008; 22: 391–400.
30. Patterson S.W., Piper H., Starling E.H. The regulation of the heart beat. *J. Physiol.* 1914; 48: 465–513.
31. Patterson S.W., Starling E.H. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J. Physiol.* 1914; 48: 357–79.
32. Pellegrino V.A., Mudaliar Y., Gopalakrishnan M., et al. Computer based haemodynamic guidance system is effective and safe in management of postoperative cardiac surgery patients. *Anaesth. Intens. Care.* 2011; 39: 191–201.
33. Pinsky M.R. Rationale for cardiovascular monitoring. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2009; 9: 222–24.
34. Reuter D.A., Felbinger T.W., Moerstedt K., et al. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vase. Anesth.* 2002; 16: 191–95.
35. Sakka S.G., Reinhart K., Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intens. Care. Med.* 1999; 25: 843–46.
36. Schipke J.D., Heusch G., Sanii A.P., Gams E., Winter J. Static filling pressure in patients during induced ventricular fibrillation. *Am. J. Physiol. H. Circ. Physiol.* 2003; 285: 2510–15.
37. Thys D.M., Hillel Z., Goldman M.E., Mindich B.P., Kaplan J.A. A comparison of hemodynamic indices derived by invasive monitoring and two-dimensional echocardiography. *Anesthesiol.* 1987; 67: 630–34.
38. Tousignant C.P., Walsh F., Mazer C.D. The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 351–55.
39. Versprille A., Jansen J.R. Mean systemic filling pressure as a characteristic pressure for venous return. *Pflugers. Arch.* 1985; 405: 226–33.
40. Wiesenack C., Prasser C., Keyl C., Rodig G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J. Cardiothorac. Vase. Anesth.* 2001; 15: 584–88.

PATHOPHYSIOLOGICAL PRINCIPLES FOR EVALUATING HEMODYNAMIC

Marchenko S.P., Khubulava G.G., Naumov A.B., Seliverstova A.A., Cipurdeeva N.D., Suvorov V.V., Nevmergickaya O.V., Alexandrovich U.S., Kulemin E.S.

◆ **Resume.** The diagnosis and treatment of patients with hemodynamic disorders is basing of the understanding the physiology and pathophysiology of cardiovascular system. The relationship between length of muscle fibers and power reduction were first time revealed by Fick. Otto Frank was formulated fundamental principles of contractility of cardiomyocytes. Straub and Wiggers in 1914 was described the mail principles of the right ventricle work. Ernest Starling was performed a series of experiments, which explore a dependence of left ventricular ejection from venous inflow and elastic resistance of the aorta. In 1914 Ernest Starling was published research result, which describe how the mechanical energy of heart beats is depend from length fiber. Another essential part of knowledge of this problem was discovered by Aurtur Guyton experiments. Guyton has been established that there is a linear relationship between the pressure in the right atrium and the venous return. The lack of quantitative assessment of volume status has led to a qualitative approach, de-scribed by the term “response to the volume load.” However, as pointed out by some authors [16, 29], it is important to remember that the response to the preload is not a pathological condition. A quantitative approach to the assessment of volume status is based on the concept of Guyton on average system pressure filling, theoretically independent of cardiac function. This approach is used clinically. In this review article we de-

scribe possibility of clinical application of all knowledge of this questions.

◆ **Key words:** pathophysiology of hemodynamic; evaluating hemodynamic; model of Guyton.

◆ Информация об авторах

Марченко Сергей Павлович — д-р мед. наук, профессор, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Marchenko Sergey Pavlovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Хубулава Геннадий Григорьевич — член-корреспондент РАМН, д-р мед. наук, профессор, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: khbulava@clubcv.ru.

Khubulava Gennadiy Grigorevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: khbulava@clubcv.ru.

Наумов Алексей Борисович — канд. мед. наук, доцент, кафедра анестезиологии и реаниматологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: naumov99@gmail.com.

Naumov Alexey Borisovich — MD, PhD, Associate Professor, Department of Anaesthesiology and Resuscitation. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: naumov99@gmail.com.

Селиверстова Анастасия Алексеевна — ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alisa-0072006@yandex.ru.

Seliverstova Anastasia Alexeevna — Assistant Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alisa-0072006@yandex.ru.

Цыпурдеева Наталья Дмитриевна — Студентка 6 курса. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. E-mail: cipurdeeva@gmail.com.

Cipurdeeva Natalia Dmitrievna — Student. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6, Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: cipurdeeva@gmail.com.

Суворов Виталий Владимирович — ассистент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vitalikkrak@gmail.com.

Suvorov Vitaliy Vladimirovich — Assistant Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vitalikkrak@gmail.com.

Невмержицкая Оксана Владимировна — канд. мед. наук, заместитель главного врача по неонатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ovnevmer@gmail.com.

Nevmergitskaya Oksana Vladimirovna — MD, PhD, Chief of Neonatology of Pediatric Medical University. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ovnevmer@gmail.com.

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

Alexandrovich Uriy Stanislavovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: jalex1963@mail.ru.

Кулемин Евгений Сергеевич — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kulemin.es@gmail.com.

Kulemin Evgeniy Sergeevich — Intern, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kulemin.es@gmail.com.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

© В.Л. Эмануэль¹, А.Б. Чухловин², А.Т. Третьяк², Л.П. Востокова², М.Ю. Севостьянова¹

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

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

Резюме. Обзорная статья касается диагностических аспектов почечнокаменной болезни (или уролитиаза) в детском возрасте. Обсуждается распространенность и клинические особенности уролитиаза среди детей, наряду с описанием наиболее эффективных методов визуализации конкрементов. Рассматриваются различные факторы риска уролитиаза в детском возрасте, включая климатические и экологические факторы, разнообразные эндогенные метаболические нарушения, в том числе гипероксалурия, гиперкальциурия, некоторые местные микробные инфекции (в частности, *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealytica*, *Ureaplasma urealytica* и др.). Особо подчеркиваются особенности клинической симптоматики уролитиаза в детском возрасте. Обсуждаются протективные механизмы, связанные с выработкой белка Тамма-Хорсфалла, который выполняет функции защиты от инфекций и стабилизирует солевую среду мочи, повышая в ней порог растворимости солей, а также с высокими уровнями цитрата в моче. Отмечается важность преобладания белка Тамма-Хорсфалла с молекулярной массой 28 МДа, по сравнению с фракцией 7 МДа, как существенного фактора риска развития уролитиаза. Перечислен ряд редких генетических синдромов, ассоциированных с нарушениями обмена кальция, гипероксалурией или накоплением солей мочевой кислоты (уратов). В заключение делается вывод о необходимости индивидуализированной диагностики ряда метаболических маркеров в моче у детей с уролитиазом с целью метафилактики (профилактики рецидивного камнеобразования) и вероятных эпизодов заболевания в дальнейшем.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; симптомы у детей; факторы риска; метаболические нарушения; наследственные синдромы.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) является частым заболеванием в различных возрастных группах. По данным Сое et al. [9], в США МКБ развивается на протяжении жизни примерно у 5% взрослых женщин и 12% мужчин. Нередко камни формируются и в мочевом пузыре [2]. По данным госпитализации в детские клиники, пациенты с уролитиазом поступают с частотой 1 на 1000–7500 случаев. Точные цифры распространенности МКБ у детей неизвестны, поскольку в различных странах мира (прежде всего — в регионах с жарким климатом) есть районы, эндемичные по этому состоянию. В целом отмечается, что частота этого заболевания у детей в США в последнее время возросла в несколько раз [27]. Большинство исследований указывает на преобладание мальчиков среди больных МКБ [7].

Необструктивная форма болезни не вызывает явных клинических симптомов, за исключением часто наблюдаемой гематурии. Болевой синдром возникает при попадании почечного камня из почечной лоханки в мочеточник (боль в боку) и позже, при его уретеральной миграции (боли в переднем отделе). Камни размером менее 5 мм чаще всего проходят по мочеточнику, тогда как конкременты более 7 мм обычно требуют вмешательства урологов. Помимо болевого синдрома, важным осложнением МКБ является нарушение почечных функций, наряду с артериальной гипертензией.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МКБ У ДЕТЕЙ

Жалобы у детей с МКБ имеют иной характер, нежели у взрослых пациентов. Классическая коликообразная боль в боку с иррадиацией в область паха отмечается только в 7% случаев [15]. На первом плане — жалобы на боли в животе (53–75% случаев) или выраженную гематурию (14–33%). Около 10% случаев МКБ могут сопровождаться дизурией и даже обструкцией мочеточников. Напротив, камни в почках могут быть бессимптомными многие годы и выявляться при случайном обследовании. В клиническую картину МКБ у детей часто входят инфекции мочевых путей, которые выявляются с разной частотой — от 8 до 46%. Это свидетельствует о существенных нарушениях иммунологического баланса слизистых мочевого тракта, поскольку у детей моча в норме стерильна, в силу ряда биологических факторов [29]. Визуализация конкрементов в мочевых путях проводится с помощью компьютерной томографии или УЗИ, но в последние годы внедряются и методики ИК-детекции конкрементов. На начальном этапе диагностики обычно применяются УЗИ-методики. Рекомендации по применению этих методик опубликованы ранее [21]. УЗИ считается оптимальным методом локализации конкрементов, хотя его чувствительность недостаточна для выявления камней малых размеров, например — в мочеточниках. Однако компьютерная томография без контраста все же является

ся «золотым стандартом» для диагностики камней в детском возрасте. Кроме того, важной задачей здесь является выявление анатомических аномалий почек и мочевыводящих путей.

Аномалии развития мочеполовой системы (гидронефроз, удвоение мочеточников, экстрофия мочевого пузыря и др.) обнаруживают примерно у 30 % детей с уролитиазом [20]. Такие пороки развития могут приводить к обструкции мочевыводящих путей и способствовать камнеобразованию. Однако МКБ развивается лишь менее чем у 5 % детей с такими аномалиями. Это говорит о том, что первичными факторами уролитиаза все-таки являются нарушения минерального обмена и, в некоторых случаях — мочевые инфекции.

Большинство почечных камней у детей состоят из оксалата или фосфата кальция. При этом их возникновение часто обусловлено нарушениями обмена веществ. Поэтому наиболее часто в качестве метаболических факторов уролитиаза у детей рассматриваются: идиопатическая гиперкальциурия и гипоцитратурия. Вероятность этих нарушений обмена определяется в процессе сбора анамнестических данных и специализированного лабораторного обследования.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

В основе развития МКБ у детей и взрослых лежат экзо- и эндогенные факторы. Среди экзогенных причин указывают на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды — от загрязнения воды и воздуха токсическими веществами до воздействия жаркого климата, способствующего нарушениям почечной функции. Значительная роль в генезе МКБ отводится современной высококалорийной диете, богатой белками, избыточному приему некоторых лекарственных препаратов [2, 4].

Тщательный сбор анамнеза является первым важным этапом уточнения диагноза уролитиаза. Следует обратить внимание на наличие семейного анамнеза по линии МКБ, подагры или почечных заболеваний. Показано, что рецидивы уролитиаза наблюдаются намного чаще, если у родственников первой степени имеется анамнез МКБ или гиперкальциурии. Факторы наследственной предрасположенности выявляются у подавляющего большинства детей с МКБ. В связи с риском повторных приступов заболевания, все дети с выявленным уролитиазом должны обследоваться на наличие различных факторов риска, в особенности — нарушений обмена веществ.

Поэтому при сборе анамнеза необходимо выяснять наличие соответствующих симптомов, а именно — сведения о камнях, гематурии и почечной

недостаточности у родственников больного, что позволяет заподозрить наследственно-метаболический фактор заболевания (например — цистинурии, первичной гипероксалурии и болезни Дента). Следует собрать данные о характере питания пациента, а именно — о водном и солевом режиме, приеме витаминов (С и D), кетогенности диеты. Надо обращать внимание на то, какие медикаменты принимает больной, особенно кортикостероиды, диуретики (фуросемид, ацетазоламид), противоэпилептические средства (топирамат). Дети с анамнезом недоношенности, аномалий развития мочевых путей, мочевыми инфекциями, кишечной мальабсорбцией (например, болезнью Крона, целиакией и муковисцидозом) имеют повышенный риск МКБ. Метаболические заболевания (рахит, подагра и др.) могут быть также признаками метаболических нарушений, способствующих появлению уролитиаза [10].

Таким образом, риск развития МКБ зависит от особенностей питания и генетических факторов. Различные факторы наследственной предрасположенности выявляются у подавляющего большинства детей с МКБ. При этом повторные эпизоды заболевания отмечаются у значительной части пациентов. Анатомические аномалии развития мочевых путей также являются существенным фактором риска, что должно быть предметом дополнительных исследований с применением современных методов визуализации.

Клинический опыт показывает, что, при выявлении мочевых камней в детском возрасте, имеется долгосрочный риск повторного камнеобразования (у 16–20 % детей в течение ближайших нескольких лет). Кроме того, следует помнить, что, при наличии лабораторных признаков метаболических нарушений, риск повторного эпизода МКБ возрастает в 5 раз, по сравнению с детьми без таких отклонений [10]. Поэтому биохимическое исследование мочи и крови также играет важнейшую роль в диагностике МКБ.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с описанной клинической картиной, первичное лабораторное обследование должно включать в себя общий анализ мочи с обязательной микроскопией осадка, морфологическим описанием кристаллов мочевых осадков, подсчетом эритроцитов и лейкоцитов, микроорганизмов. Посевы мочи на микрофлору также должны проводиться, но частота выявления микробов может очень сильно различаться в зависимости от применяемых сред и методик культивирования. Поэтому здесь более предпочтительна ДНК- или иммунологическая (антигенная) диагностика возможных возбудителей инфекций.

Лаборатория, обеспечивающая профильную диагностику должна располагать оборудованием для количественного определения в моче кальция и органических ионов (оксалата, цитрата, фосфатов, уратов), участвующих в камнеобразовании или, наоборот, имеющих защитную функцию.

Кроме того, при выделении конкрементов с мочой дополнительные данные можно получить при анализе химического состава камней (например — преобладание уратов, фосфатов или оксалатов). Определение pH мочи дает лишь наиболее общую информацию. Так, низкие значения pH могут подтверждать уратный литогенез. Высокие показатели pH могут быть дополнительным признаком инфекционного уролитиаза, а также тубулярного почечного ацидоза. К тому же надо помнить, что pH мочи может существенно изменяться в течение дня и имеет, таким образом, значение лишь для данного момента времени. Для оценки важного фактора МКБ — гиперкальциурии — можно использовать такой параметр, как отношение содержания кальция и креатинина мочи. При соотношении $>0,2$ в разовой порции мочи, необходимо подтвердить это определение для суточного объема [16]. Наиболее важную информацию можно получить при сборе 24-часового объема мочи. При этом общее количество мочи уже дает возможность оценить питьевой режим пациента, поскольку у лиц с МКБ очень часто отмечается недостаточное поступление воды в организм. В суточном объеме мочи определяют содержание креатинина и значения индекса креатинина. При этом следует помнить, что нормальные показатели у детей могут существенно различаться с соответствующими значениями у взрослых [19]. Для лучшей оценки склонности к МКБ предложен так называемый Боннский индекс риска (БИР), отражающий риск образования оксалатных камней, который представляет собой соотношение ионизированного кальция в моче и количества оксалата аммония, необходимое для кристаллизации кальций-оксалата в 200 мл мочи [23]. У детей разных возрастов этот показатель относительно стабилен. Показано, что значения БИР у детей с МКБ повышены, в среднем, в 15 раз по сравнению с детьми без симптомов этого заболевания. Частота инфекционно-воспалительных осложнений при МКБ достаточно высока. В связи с этим в урологии принят термин «инфекционные камни». В частности, по данным Coward et al. [11], мочекаменная болезнь в сочетании с инфекционными процессами, была обнаружена у 36 из 121 детей, при среднем возрасте появления патологии 30 мес. При этом соотношение мальчиков и девочек составляло 1,6 к 1,0. При подозрении на мочевою инфекцию следует осуществить исследования мочи на наличие

специфической микрофлоры (в частности, *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealytica*, *Ureaplasma urealytica* и др.). При этом надо помнить, что частота выявления микробов может очень различаться в зависимости от применяемых сред и методик культивирования. Поэтому, наряду с классическими микробиологическими методами здесь весьма эффективна ДНК- или иммунологическая (антигенная) диагностика [3].

ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ УРОЛИТИАЗА

Образование мочевых камней связано с физико-химическими процессами, при которых, в результате превышения концентрации солей над порогом их растворимости в почечном фильтрате. В этих случаях начинается образование кристаллов в почечных канальцах (лоханках) и их постепенный рост. Однако нефролитиаз нужно рассматривать не столько с позиций нарушения минерального обмена, но и учитывать кардинальное значение биофизического феномена: перехода органического компонента мочи (прежде всего, белков) из состояния золя в состояние геля. Именно этот фазовый переход в сочетании с агрегацией микрокристаллов солей приводит к образованию микролитов.

Среди компонентов мочи, определяющих биофизические свойства мочи, наиболее важным является белок Тамма–Хорсфалла (БТХ). Биологическая роль БТХ чрезвычайно разнообразна: будучи основным экскретируемым белком, он выполняет функции защиты от инфекций и стабилизирует солевую среду мочи, повышая в ней порог растворимости солей, и этим препятствуя их первичной кристаллизации.

Известно, что БТХ в различных условиях может существовать как минимум в четырех олигомерных формах, среди которых наиболее значимы две: Т&НЕ (7) и Т&НЕ (28) с молекулярной массой соответственно 7 МДа и 28 МДа. Последняя форма характеризуется высокой жесткостью макромолекулы Т&НЕ (28) [19].

В результате исследований, выполненных группой авторов (Ланда С.Б., Эмануэль В.Л. и др. [1]) было обнаружено, что у здоровых людей, при низкой концентрации солей в моче, БТХ существует в виде формы Т&НЕ (7). При повышении концентрации солей в моче происходит обратимый переход Т&НЕ (7) → Т&НЕ (28), а при уменьшении концентрации соли происходит обратный переход Т&НЕ (28) → Т&НЕ (7). При этом за счет повышенной жесткости форма Т&НЕ (28) существует в растворе в виде микрофибрил, препятствующих агрегации кристаллов оксалатов.

Значительная часть БТХ исходно находится в виде формы Т & НЕ (28). Увеличение концентрации катионов выше физиологического уровня приводит к экранированию анионного заряда БТХ и агрегации данной формы с микрокристаллами оксалатов кальция. При взаимодействии мицелл Т & НЕ (28) с микрокристаллами оксалатов кальция образуются нерастворимые агрегаты. Образовавшиеся агрегаты Т & НЕ (28) с микрокристаллами — Т & НЕ (28)А, являются зародышами мочевых конкрементов (центрами кристаллизации).

Преимущественный состав камней зависит от растворимости данной соли, ее экскреции в почечных канальцах и общего объема выделяемой мочи [25]. Как правило, первичные конкременты образуются из растворимых солей кальция и оксалата (оксалатные камни). Отложения фосфатных солей также связаны с повышенной экскрецией кальция, а также рН мочи. Камни, состоящие из относительно малорастворимой мочевой кислоты (уратные конкременты), легче возникают при изменении рН. При титровании кальция или оксалата в моче показано, что так называемый предел метастабильности, по достижении которого наступает выпадение конкрементов (Са-окс или Са-фосфата), значительно понижен у больных МКБ по сравнению с соответствующей группой контроля [5]. Это позволяет предположить о значительном ослаблении у больных МКБ тех механизмов, которые в норме защищают от выпадения нерастворимых конкрементов.

Гиперкальциурия. Этот лабораторный симптом выявляется примерно у 30–50% детей с симптомами МКБ. Это нарушение минерального обмена может быть вызвано множеством причин. Наиболее часто наблюдается идиопатическая (чаще всего — наследственная) форма гиперкальциурии, не сопровождающаяся гиперкальциемией и не имеющая определенных причин. Это состояние обычно передается аутосомно-доминантно, с неполной пенетрантностью и наблюдается примерно у 4% здоровых детей [17]. Гиперкальциурия диагностируется при уровнях экскреции кальция выше 4 мг/кг/сут у детей старше 2 лет. Отношение кальция к креатинину у детей школьного возраста менее 0,2 мг/мг считается нормальным, хотя у младших детей могут отмечаться и более высокие значения. При выявлении у ребенка гиперкальциурии надо исключить несколько патологических состояний. Так, при наличии повышенных уровней кальция в крови, необходимо исключить гиперпаратиреоз и гипервитаминоз D, а также некоторые злокачественные заболевания, идиопатический артрит, избыток кортикостероидов в организме и др.

Нужно также выяснить, не принимает ли больной диуретики (в том числе фуросемид, ацетазоламид, топиромат). Причиной этого может быть также кетогенная диета.

Генетические заболевания, связанные с нормокальцемической гиперкальциурией. К редким моногенным заболеваниям, вызывающим гиперкальциурию, относят, в частности, болезнь Дента. Специфические мутации гена эндосомного хлоридного канала (CLCN5), сцепленного с X-хромосомой, приводят к потерям низкомолекулярных белков, в том числе паратиреоидного гормона. При этом возрастают уровни кальцитриола в крови (производного витамина D) и развивается кальциурия с камнеобразованием. В более редких случаях фенотип синдрома Дента связан с мутацией гена *OCRL* («Дент-2»). Другой характерный тип моногенной патологии кальциевого обмена связан с патологическим усилением функции гена кальций-чувствительного рецептора (ген *CaSR*). Такие мутации с усилением функции гена приводят к снижению ПТГ в сыворотке и падению реабсорбции кальция дистальных трубках и восходящих сегментах, что вызывает гипокальциемию [28]. При назначении витамина D с целью повышения уровня кальция и ПТГ развивается выраженное накопление кальция в моче с образованием камней в почках.

Генетические нарушения ионного обмена в почках часто связаны с мутациями генов семейства *SLC* (solute carriers). В клеточных мембранах встроены десятки различных белков-транспортёров малых молекул (ионов, аминокислот, кофакторов энзимов и др.). Эти белки способствуют трансмембранному переносу соответствующих молекул. Мутации генов, кодирующих тот или иной белок, приводят к нарушениям мембранного транспорта в клетках почек, печени или других тканей.

В частности, гиперкальциурия наблюдается у больных с синдромом Барттера (СБ) — аутосомно-рецессивного состояния, которое сопровождается потерей солей из организма, гипокатионемией, метаболическим алкалозом, гиперкальциурией. При этом наблюдается полиурия, обезвоживание, рвота и задержка развития [10]. У пациентов выявляются мутации генов *SLC12A*, *KCNJ1* и *BSND* genes (СБ I, II и IV типов), которые приводят к дисфункции восходящего сегмента петли Генле, начиная с периода новорожденности. Мутации гена *CLCKB* (СБ типа III) обычно ведут к более легким нарушениям функции петли Генле (классический СБ).

Другим примером генетической патологии солевого обмена является первичный ацидоз дистальных канальцев почек, обусловленный неспособностью клеток этих отделов секретировать ионы H⁺

из-за дефекта белка-переносчика $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (доминантный ген *SLC4A1*) или в связи с дефицитом H^+ -АТФазы (гены *ATP6V1B1* или *ATP6V0A4*). Эти редкие наследственные синдромы проявляются системным ацидозом, и при этом не происходит закисления мочи до должных значений. Клиническая картина этого заболевания у детей младшего возраста определяется основным наследственным дефектом и включает в себя: полиурию, полидипсию, гиперкальциурию, гипоцитратурию, нефрокальциноз, мочекаменную болезнь и гипокалиемию.

Наследственный гипофосфатемический рахит также является редким наследственным заболеванием (1:20000 новорожденных). Чаще всего (но не всегда) он связан с мутациями гена *SLC34A3* что приводит к инактивации белков-переносчиков фосфата натрия типа IIc, которые в норме работают в проксимальных канальцах почек. Снижение реабсорбции фосфатов в почках ведет к резкому снижению фосфатов в крови, развитию рахита и недоразвитию костной системы. При этом отмечают также гиперкальциурию и мочекаменная болезнь, из-за эндогенной стимуляции выработки 1,25-дигидроксивитамина D и усиленного накопления и экскреции кальция в моче [18].

Фосфат кальция является обычным компонентом мочевых камней (обычно не более 10% общей массы). В некоторых случаях, однако, весовая доля фосфатов превышает 50%, и эти камни считают «фосфатными». Фосфаты в мочевых конкрементах могут содержаться в виде апатитов (аналогов фосфатов костной ткани). В отличие от апатитов, фосфатные конкременты в форме «брашитов» (замещенных фосфатов) весьма резистентны к разрушающим воздействиям и вызывают типичную клиническую картину МКБ.

Гипероксалурия. Роль повышения оксалатов в камнеобразовании столь же важна, как и уровни кальциурии, т.е. любые состояния, связанные с повышением их содержания в диете или усилением их продукции, могут вызвать образование оксалатных камней в почках. Считается, что нормальная экскреция оксалатов находится в пределах ниже 45 мг/сут и 55 мг/сут соответственно для женщин и мужчин [8]. Наиболее удобным критерием гипероксалурии, особенно у маленьких детей, является отношение оксалата к креатинину в моче, которое может применяться для определения уровней экскреции оксалата. Первичная гипероксалурия (ГОУ) возникает при ряде редких наследственных заболеваний, сопровождающихся усиленной выработкой оксалата в печени [10]. В зависимости от степени инактивации фермента, уровень гипероксалурии может быть высоким, приводя к ранней почечной патологии

и гибели ребенка, а в более легких случаях проявляется в виде мочекаменной болезни. В частности, она может быть связана с мутациями в гене *AGXT*, что приводит к инактивации фермента аланин-глиоксилатаминотрансферазы (АГТ), что, в свою очередь, ведет к накоплению глиоксалата, гликолята и оксалата в моче. Интересно, что необходимым кофактором АГТ является пиридоксин. Поэтому тяжелый авитаминоз В6 также может имитировать ГОУ типа I. ГОУ типа II связана с мутациями гена *GRHPR*, кодирующего энзим глиоксилатредуктазу. При этом с мочой выделяются повышенные количества оксалата и 1-глицериновой кислоты. В последние годы описана и ГОУ типа III с мутациями в гене *DHDPSL*, обнаруженными в нескольких семьях. Вторичная ГОУ чаще всего обусловлена особенностями питания, например — белковой диетой или повышенным потреблением оксалатов, причем существенное значение имеют также уровни абсорбции оксалатов в кишечнике, которые обусловлены локальной экспрессией соответствующих транспортных белков. При так называемой энтеральной оксалурии главную роль имеют нарушения функции кишечника и экзокринной поджелудочной железы. Так, любое нарушение переваривания и всасывания жиров в толстой кишке приводит к усилению абсорбции оксалатов в кишечнике и, соответственно, повышению их концентрации в моче [26]. В частности, оксалат является побочным продуктом обмена аскорбиновой кислоты, и высокие дозы витамина С также способствуют развитию гипероксалурии. Считается, что нарушенное всасывание жиров в кишечнике или хроническая диарея приводят к избытку жирных кислот, связывающих кальций, а свободный оксалат при этом поглощается и поступает в организм. Такие состояния наблюдаются при воспалительных процессах в кишечнике, целиакии, недостаточной ферментативной функции поджелудочной железы или резекции части толстого кишечника.

ДЕФИЦИТ ЦИТРАТА КАК ФАКТОР РИСКА МКБ

Как уже отмечалось, недостаток цитрата в моче является важным фактором, способствующим развитию МКБ. В качестве критерия сниженной экскреции цитрата предложены уровни ниже 500 мг/сут у женщин или менее 350 мг/сут у мужчин [24]. Уровни цитрата в моче определяются, прежде всего, его тубулярной реабсорбцией, которая угнетается при пониженной кислотности и наоборот. Поэтому заболевания с потерей щелочей (например — нарушения всасывания в кишечнике при диареях) или любой фактор, вызывающий метаболический ацидоз, в частности — гипокалиемию,

приводят к снижению цитрата в моче. Так, кетогенная диета, некоторые препараты (например — топирамат ацетазоламид и др.) хроническая диарея, довольно часто ассоциированы со снижением цитрата в моче. Богатая животными белками пища и низкое содержание растительных волокон способствуют снижению уровней цитрата [14]. Однако, несмотря на связь с рядом определенных факторов, большинство случаев гипоцитратурии не имеют доказанной причины, т.е., по крайней мере, некоторые из них могут иметь наследственную природу.

В поисках клинических эффектов гипоцитратурии, исследователи из Токио проводили оценку связей между камнеобразованием и генотипом почечного натрий-цитратного транспортного белка (NaDC-1), который экспрессируется в проксимальных канальцах почки [22]. Оценивался функциональный вариант I550V этого гена у 105 больных с повторными эпизодами МКБ с кальциевыми депозитами, и было показано, что гомозиготный генотип BB был ассоциирован с более низкими уровнями экскреции цитрата в моче и большим риском МКБ, нежели у гомозигот bb.

ЦИСТИНОВЫЙ УРОЛИТИАЗ

Цистинурия, как и подагра, описана клиницистами десятки лет назад и, как показано сейчас, является аутосомно-рецессивным нарушением транспорта аминокислот в проксимальных канальцах почек, связанным с мутациями генов *SLC3A1* или *SLC7A9* [12]. Цистинурия проявляется гиперэкскрецией с мочой цистина и двухосновных аминокислот (лизина, орнитина и аргинина). Заболевание в латентной форме проявляется уже в детском возрасте с образованием камней в почечных лоханках, а в старших возрастах появляются жалобы на почечные колики и другие признаки МКБ. Цистино-струвитные камни образуются из-за плохой растворимости цистина в моче. Далее могут присоединиться мочевые инфекции и развиться почечная недостаточность.

РОЛЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В МКБ

Мочевая кислота является, как известно, продуктом распада пуриновых оснований. Этот продукт катаболизма относительно слабо растворим в биологических жидкостях и поэтому входит в состав мочевых конкрементов. Однако соли мочевой кислоты сами по себе способны снижать растворимость оксалатов, что способствует их усиленной кристаллизации [13].

Экскреция мочевой кислоты связана с распадом нуклеиновых кислот в сменяющихся клеточных популяциях. Поэтому максимальные возрастные уровни уратов в моче выявляют у новорожденных.

Относительные уровни экскреции уратов (по отношению к креатинину) становятся более стабильными в возрасте после 2 лет, у подростков содержание мочевой кислоты постепенно достигает «взрослых» значений [6]. Повышенные уровни мочевой кислоты при низких значениях pH мочи являются важнейшим фактором риска МКБ. Обычно гиперурикозурия вызвана врожденным повышением содержания мочевой кислоты в крови по причинам наследственного характера — нарушениям пуринового метаболизма, но также и в связи с лимфопролиферативными заболеваниями, полицитемией и другими злокачественными заболеваниями.

Другие причины гиперурикозурии — животная диета, гемолитические состояния, «синие» пороки сердца, прием определенных препаратов (пробенецид, салицилаты, лозартан) и др. Подагра является одним из первых заболеваний, внесенных А. Гарродом в реестр «метаболических ошибок» обмена веществ. В ее генезе несомненна роль избыточного накопления мочевой кислоты, что приводит к отложениям уратов не только в почках, но и суставах, кожных структурах и др. Что касается редких генетических синдромов с образованием уратных конкрементов, то к ним, в частности, относят синдром Леш–Найана, обусловленный полным дефицитом фермента гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (HGPRT) и накоплением мочевой кислоты в организме. Ген *HGPRT* расположен на X-хромосоме, поэтому данное заболевание встречается только у мальчиков. Синдром включает в себя: нефропатию, МКБ, симптомы подагры, характерные неврологические нарушения (см. OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man на портале: www.ncbi.nlm.nih.gov). Известны мутации генов транспортных белков *SLC22A12* или *SLC2A9*, которые кодируют транспортеры уратов. Эти белки экспрессируются в проксимальных тубулах почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симптоматическая мочекаменная болезнь в детском возрасте встречается относительно редко и чаще всего связана с нарушениями метаболизма минералов приобретенного или наследственного характера.

Риск МКБ зависит от особенностей питания и наследственных факторов. В связи с этим все дети с выявленным уролитиазом должны обследоваться на наличие различных факторов риска. Различные факторы наследственной предрасположенности выявляются у подавляющего большинства детей с МКБ. При этом повторные эпизоды заболевания отмечают у значительной части пациентов. Анатомические

аномалии развития мочевых путей также являются существенным фактором риска, что должно быть предметом дополнительных исследований с применением современных методов визуализации. Мочевые инфекции часто сопутствуют мочекаменной болезни и в некоторых случаях могут быть причиной возникновения «инфекционного» уrolитиаза.

Важнейшую роль в диагностике и определении причин МКБ у детей играет лабораторное обследование с целью выявления метаболических нарушений, способствующих образованию мочевых камней.

Таким образом, выявление индивидуальных факторов камнеобразования, применение щадящих методов удаления конкрементов и адекватная метафилактика (профилактика рецидивов) являются основными направлениями современного изучения мочекаменной болезни. Учитывая особенности предрасполагающих факторов и наличия конкретных нарушений минерального обмена, больным с МКБ назначаются те или иные рекомендации по образу жизни и диете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ланда С.Б., Егоров В.В., Чухловин А.Б. Применение метода динамического светорассеяния для исследования обратимых мегамолекулярных комплексов белка Тамма-Хорсфалла и их роли в ранней диагностике уrolитиаза. Клинико-лабораторный консилиум. 2008; 6: 33–8.
2. Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Факторы риска возникновения мочекаменной болезни у детей. Урология. 2007; 6: 87–90.
3. Чухловин А.Б., Эмануэль Ю.В., Напалкова О.В., Ланда С.Б., Эмануэль В.Л. Роль локальных инфекций в генезе мочекаменной болезни. Нефрология. 2011; 15 (3): 11–17.
4. Эмануэль В.Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек (2-е изд., испр. и доп.). СПб.: Трида. 2006.
5. Asplin J.R., Parks J.H., Nakagawa Y., Coe F.L. Reduced crystallization inhibition by urine from women with nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2002; 61: 1821–29.
6. Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.A. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediat. Nephrol.* 1993; 7: 105–18.
7. Cameron M.A., Sakhaee K., Orson W.M. Nephrolithiasis in children. *Pediat. Nephrol.* 2005; 20: 1587–92.
8. Coe F.L., Parks J.H. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. The Kidney (D. Seldin and G. Giebisch eds). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 1841–67.
9. Coe F.L., Evans A., Worcester E. Kidney stone disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2598–2608.
10. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediat. Clin. North Am.* 2012; 59: 881–96.
11. Coward R.J.M., Peters C.J., Duffy P.G., Corry D., Kellett M.J., Choong S. et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 962–65.
12. Dello Strologo L., Pras E., Pontesilli C. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2547–53.
13. Grover P.K., Ryall R.L., Marshall V.R. Calcium oxalate crystallization in urine: role of urate and glycosaminoglycans. *Kidney Int.* 1992; 41: 149–54.
14. Hess B., Michel R., Takkinen R. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fiber and low urine volume to be added to the list. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9: 642–49.
15. Kokorowski P.J., Hubert K., Nelson C.P. Evaluation of pediatric nephrolithiasis. *Indian J. Urol.* 2010; 26: 531–35.
16. Koyun M., Güven A.G., Filiz S., Akman S., Akbas H., Baysal Y.E. et al. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? *Pediat. Nephrol.* 2007; 22: 1297–301.
17. Kruse K., Kracht U., Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* 1984; 143 (1): 25–31.
18. Lorenz-Depiereux B., Benet-Pages A., Eckstein G. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 78: 193–201.
19. Maxfield M. Fractionation of the urinary mucoprotein of Tamm and Horsfall. *Arch. Biochem.* 1960; 89: 281–85.
20. McKay C.P. Renal stone disease. *Pediat. Rev.* 2010; 31: 179–88.
21. Meagher T., Sukumar V.P., Collingwood J., Crawley T., Schofield D., Henson J. Low dose computed tomography in suspected acute renal colic. *Clin. Radiol.* 2001; 56: 873–76.
22. Okamoto N., Aruga S., Matsuzaki S., Takahashi S., Matsushita K., Kitamura T. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int. J. Urol.* 2007; 14: 344–9.
23. Porowski T., Zoch-Zwierz W., Konstantynowicz J., Taranta-Janusz K. A new approach to the diagnosis of children's urolithiasis based on the Bonn Risk Index. *Pediat. Nephrol.* 2008; 23: 1123–28.
24. Parks J.H., Coe F.L. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1986; 30: 85–90.
25. Parks J.H., Coward M., Coe F.L. Correspondence between stone formation and urine supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1997; 51: 894–900.

26. Parks J.H., Worcester E.M., O'Connor R.C., Coe F.L. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int.* 2003; 63: 255–65.
27. VanDervoort K., Wiesen J., Frank R. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J. Urol.* 2007; 177: 2300–5.
28. Vezzoli G., Tanini A., Ferrucci L., Soldati L., Bianchin C., Franceschelli F. et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2517–23.
29. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2810–16.

CURRENT DIAGNOSTICS OF THE CHILDHOOD UROLITHIASIS

Emanuel V.L., Chukhlovina A.B., Tretjak A.T., Vostokova L.P., Sevostianova M.Yu.

◆ **Resume.** The review considers diagnostic aspects of renal stone disease, or urolithiasis (UL) in children. Population prevalence and clinical features of pediatric UL are under discussion, along with most effective visualization approaches. Different risk factors of the kidney stone disease are considered, including various metabolic, climatic and ecological disorders, e.g., hyperoxaluria, hypercalciuria, certain local microbial infections, such as *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealytica*, *Ureaplasma urealytica* etc.) Some specific features of clinical symptomatology in childhood urolithiasis are also under consideration. Protective mechanisms of the local Tamm-Horsfall protein and high citrate production are discussed. This protein performs some anti-infectious functions, as well stabilizes a complex salt balance in the urine, thus increasing solubility threshold for the salts. We have noted that prevalence of the high-molecular-weight 28 kDa isoform of the Tamm-Horsfall protein over the 7-kDa form seems to be an important protective factor in potential development of urolithiasis. We mention here a number of rare genetic syndromes is listed which cause specific inherited disorders of calcium, hyperoxaluria, or uric acid salts accumulation. In summary, we postulate a need of individualized diagnostics of urinary metabolic markers in the UL patients, in order to arrange metaphylactic measures, in order to prevent recurrent formation of kidney stones and possible urolithiasis episodes in future.

◆ **Key words:** Urolithiasis; childhood; symptoms; risk factors; metabolic disorders; inherited syndromes.

REFERENCES

1. Landa S.B., Egorov V.V., Chukhlovina A.B. Primenenie metoda dinamicheskogo svetorasseyaniya dlya issledovaniya obratimnykh megamolekulyarnykh kompleksov belka Tamm-Horsfalla i ikh roli v ranney diagnostike urolitiya [The application of the method of dynamic light scattering to study reversible megapolysomancy protein complexes Tamm-Horsfall and their role in early diagnosis of urolithiasis]. *Kliniko-laboratornyy konsilium.* 2008; 6: 33–8.
2. Cherepanova E.V., Dzeranov N.K. Faktory riska vozni-knoveniya mochekamennoy bolezni u detey [The risk factors for urolithiasis in children]. *Urologiya.* 2007; 6: 87–90.
3. Chukhlovina A.B., Emanuel' Yu.V., Napalkova O.V., Landa S.B., Emanuel' V.L. Rol' lokal'nykh infektsiy v geneze mochekamennoy bolezni [The role of local infection in the Genesis of kidney stones]. *Nefrologiya.* 2011; 15 (3): 11–17.
4. Emanuel' V.L. Laboratornaya diagnostika zabolevaniy pochek [Laboratory diagnosis of kidney diseases]. 2-e izd., ispr. i dop. SPb.: Triada. 2006.
5. Asplin J.R., Parks J.H., Nakagawa Y., Coe F.L. Reduced crystallization inhibition by urine from women with nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2002; 61: 1821–29.
6. Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.A. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediat. Nephrol.* 1993; 7: 105–18.
7. Cameron M.A., Sakhaee K., Orson W.M. Nephrolithiasis in children. *Pediat. Nephrol.* 2005; 20: 1587–92.
8. Coe F.L., Parks J.H. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. The Kidney (D. Seldin and G. Giebisch eds). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 1841–67.
9. Coe F.L., Evans A., Worcester E. Kidney stone disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 2598–2608.
10. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediat. Clin. North Am.* 2012; 59: 881–96.
11. Coward R.J.M., Peters C.J., Duffy P.G., Corry D., Kellett M.J., Choong S. et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 962–65.
12. Dello Strologo L., Pras E., Pontesilli C. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2547–53.
13. Grover P.K., Ryall R.L., Marshall V.R. Calcium oxalate crystallization in urine: role of urate and glycosaminoglycans. *Kidney Int.* 1992; 41: 149–54.
14. Hess B., Michel R., Takkinen R. Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fiber and low urine volume to be added to the list. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9: 642–49.
15. Kokorowski P.J., Hubert K., Nelson C.P. Evaluation of pediatric nephrolithiasis. *Indian J. Urol.* 2010; 26: 531–35.
16. Koyun M., Güven A.G., Filiz S., Akman S., Akbas H., Baysal Y.E. et al. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? *Pediat. Nephrol.* 2007; 22: 1297–301.

17. Kruse K., Kracht U., Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur.J. Pediatr.* 1984; 143 (1): 25–31.
18. Lorenz-Depiereux B., Benet-Pages A., Eckstein G. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am.J. Hum. Genet.* 2006; 78: 193–201.
19. Maxfield M. Fractionation of the urinary mucoprotein of Tamm and Horsfall. *Arch. Biochem.* 1960; 89: 281–85.
20. McKay C.P. Renal stone disease. *Pediatr. Rev.* 2010; 31: 179–88.
21. Meagher T., Sukumar V.P., Collingwood J., Crawley T., Schofield D., Henson J. Low dose computed tomography in suspected acute renal colic. *Clin. Radiol.* 2001; 56: 873–76.
22. Okamoto N., Aruga S., Matsuzaki S., Takahashi S., Matsushita K., Kitamura T. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int.J. Urol.* 2007; 14: 344–9.
23. Porowski T., Zoch-Zwierz W., Konstantynowicz J., Taranta-Janusz K. A new approach to the diagnosis of children's urolithiasis based on the Bonn Risk Index. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1123–28.
24. Parks J.H., Coe F.L. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1986; 30: 85–90.
25. Parks J.H., Coward M., Coe F.L. Correspondence between stone formation and urine supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1997; 51: 894–900.
26. Parks J.H., Worcester E.M., O'Connor R.C., Coe F.L. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int.* 2003; 63: 255–65.
27. VanDervoort K., Wiesen J., Frank R. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J. Urol.* 2007; 177: 2300–5.
28. Vezzoli G., Tanini A., Ferrucci L., Soldati L., Bianchin C., Franceschelli F. et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2517–23.
29. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2810–16.

◆ Информация об авторах

Эмануэль Владимир Леонидович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. 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: vladimirem1@gmail.com.

Чухловин Алексей Борисович — д-р. мед. наук, профессор, зав. лабораторией лабораторией молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

Третьяк Анна Тимофеевна — научный сотрудник, лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: a.t.tretiak@gmail.com.

Востокова Любовь Павловна — научный сотрудник, лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vostokova50@mail.ru.

Севостьянова Мария Юрьевна — клинический ординатор, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. 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: mari-svn@yandex.ru.

Emanuel Vladimir Leonidovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chief, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine. State Budget Educational Institution "The First St.Petersburg State Medical University". 6/8, L.Tolstogo St., St. Petersburg, 191089, Russia. E-mail: vladimirem1@gmail.com.

Chukhlovin Aleksey Borisovich — MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

Tretjak Anna Timofeevna — Research Associate, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: a.t.tretiak@gmail.com.

Vostokova Lubov Pavlovna — Research Associate, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vostokova50@mail.ru.

Sevostianova Maria Yurievna — Department Resident Doctor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine. State Budget Educational Institution "The First St.Petersburg State Medical University". 6/8, L.Tolstogo St., St. Petersburg, 191089, Russia. E-mail: mari-svn@yandex.ru.



EURASIA HEART — INTERNATIONAL COOPERATION IN CARDIOVASCULAR SURGERY

© P.R. Vogt¹, G.G. Khubulava², S.P. Marchenko²

¹Clinik Im Park, Zurich, Switzerland;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Resume. Cardiovascular diseases are the major cause of death in neonates, children, adolescents and adults. Untreated congenital heart disease is the major cause of death worldwide in children younger than five years of age, exceeding the combined death rate caused, e.g. by malaria, tuberculosis or HIV [6]. In many developing countries, life expectancy is limited to an average of 58 to 64 years of age [1, 2]. In addition quality of life is markedly reduced while the number of disabled patients and patients depending from social welfare is steadily increasing. The major cause is undiagnosed and untreated cardiovascular diseases. Eighty percent of all cardiovascular deaths worldwide occur in developing countries [3]. Cardiology and cardiovascular surgery are powerful tools to increase the life expectancy, to improve and normalize the quality of life, to preserve patients able to work and to reduce the overall health care costs as well as costs for social welfare for those otherwise disabled by chronic cardiovascular diseases. Developing countries invest in cardiology and cardiovascular surgery. However, the establishment of a cardiovascular centre is a challenging task. The problem is that several specialties have to be developed simultaneously: cardiology, cardiac surgery, perfusion techniques, anaesthesia, intensive care as well as postoperative medical treatment – for adults and for children. The attractiveness of EurAsia Heart Foundation allowed establishing numerous international co-operations with excellent institutions, interested and engaged in teaching and education abroad.

Key words: EurAsia Heart; cardiac surgery; international cooperation; improvement in cardiac surgery.

CARDIOVASCULAR DISEASES — A MAJOR PROBLEM WORLDWIDE

In Western countries, there are around 1000 cardiac operations performed per 1 million people. The mean number of patients operated in developing countries may be as low as 16 to 25 patients per 1 million people [3, 4]. Hence, there are millions of children, adolescents and adults waiting for cardiac surgery suffering from chronic cardiovascular disease. In addition, the majority of neonates with congenital heart disease are going to die early after birth despite the fact that curative surgical treatment would be possible.

Cardiac surgery is prone to have complications, which are even more demanding to treat — and complications will undoubtedly occur during the establishment of a new centre. Moreover, in contrast with many operations in general surgery or other specialties, death and life-long disability are always potential complications in every patient undergoing any type of cardiac surgery. In addition, cardiac surgical patients have become more difficult to treat than in earlier times because the easy-to-treat-patients usually are cared for by percutaneous cardiological interventions.

The current generation of cardiac surgeons in Western European countries already had experienced teachers and grew up with constantly more difficult to treat patients. Hence, they had the opportunity to grow up in parallel with the steady and continued progress of cardiac surgery experiencing the ever-increasing complexity of modern surgical techniques.

By contrast, surgeons in Eastern European and Asian countries are confronted from the beginning with difficult to treat and chronically ill patients, complex technologies and advanced knowledge in the operating theatre as well as in the intensive care station. For these reasons many centres in developing countries have — even in simple cases — high mortality and complication rates and are only able to treat a limited spectrum of patients being in urgent need for cardiac surgery [5]. On the other side, patients expect perfect results even from newly established cardiac surgical centres, and so-called “learning curves” are no more accepted.

Governments may build new departments being equipped with expensive and latest state-of-the-art devices. Nevertheless, the most important part of a well functioning cardiovascular surgical department is rep-

resented by a well-educated staff including well-trained and highly motivated doctors supported by an experienced nursing team. Doctors may be sent abroad. However, the majority is not allowed to operate abroad on their own due to tight legal restrictions. In addition, those who have become successful abroad are no more willing to return home — a well-known and dramatic consequence, which is called “the fatal brain drain”. Doctors emigrate because they do not receive adequate education at home. Regardless of the amount of money governments may invest into a newly established department, three things can simply not be bought: knowledge, experience and skills.

EURASIA HEART FOUNDATION – THE SOLUTION

The most sophisticated way of teaching is to transfer knowledge, experience and skills directly into these centres. EurAsia Heart represents a foundation, located in Zurich, Switzerland, which is focused on cardiology and cardiovascular surgery performed in children, adolescents and adults. Members of EurAsia Heart travel to developing centres cooperate on charity basis with local experts and enable them to adequately provide once their own country with cardiovascular diagnostics and treatments as well as measures to prevent these diseases. EurAsia Heart is not a group of doctors travelling around to do surgery only on their own. The basic principle of EurAsia Heart is to assist. The local team should work on its own using EurAsia Heart’s staff to improve their skills, to solve their problems and to discuss all relevant topics they need to improve the treatment of their patients. The foundation offers a one-to-one teaching with the corresponding local experts using their own equipment and treating their own patients in their own hospitals. The aim of such a kind of cooperation is (1) to reduce the operative mortality rate; (2) to reduce the complication rate and, hence, the rate of patients being disabled as the result of the interventional or surgical treatment; (3) to increase the scope of patients being able to get adequate treatment, and (4) to demonstrate how cost-effective cardiovascular patients can be treated.

Such kind of aid-to-self-aid must be based on four local conditions: (1) the local institutions of the corresponding country are involved and support the entire project; (2) the cooperation is based on local infrastructure which will steadily be improved; (3) a local team must be present which can benefit from this kind of cooperation; (4) the cooperation must be based on a long-term commitment of both players: the local staff as well as the members of EurAsia Heart Foundation.

EurAsia Heart represents the only foundation worldwide directly transferring knowledge, experience and skills in the way as described above. While numerous requests for support comes from so many Eastern European, Asian and African countries, EurAsia Heart is mainly focused on Russia, Uzbekistan, Myanmar, China and Vietnam.

THE WAY EURASIA HEART WORKS

The aim of EurAsia Heart consists in transfer of “medical knowledge” and “cardiological and surgical skills” in diagnostics, treatment and prevention of cardiovascular diseases as well as in those specialities being involved in the care of cardiovascular patients such as infectious diseases, hygiene, data collection and data analysis.

The foundation’s pool of doctors consists of cardiac surgeons, cardiologists, anaesthetists and intensive care specialists who work on a rotation basis to guarantee long-term presence of EurAsia Heart members cooperating with local experts. Every qualified doctor from whatever country being dedicated to education is welcome to work with EurAsia Heart Foundation. The scope of specialities covered by the foundation can be extended according to the needs of the local hospitals.

EurAsia Heart connects qualified experts and professionals performing clinical work, research, education, and prevention. The attractiveness as well as the huge public relation effect of the foundation is demonstrated by the press coverage in Eastern Europe, Asia and Switzerland as well.

EURASIA HEART – PERFORMANCE

Since the end of the year 2000, EurAsia Heart is working according to principles outlined above. From the administrative standpoint, EurAsia Heart has officially founded in 2006 and become registered in the trade registry of the Canton Zurich in Switzerland.

During the past 14 years:

- EurAsia Heart has been engaged in on-site education for an overall period of more than 48 months or more than 1500 days;
- EurAsia Heart performed more than 1700 cardiovascular operations in children, adolescents and adults;
- EurAsia Heart visited more than 5000 patients determining appropriate management of the cardiovascular problems in children, adolescents and adults.

EurAsia Heart’s work is entirely based on charity. All activities of the foundation are provided free of charge and without any compensation. Only travel expenses and local costs are reimbursed to the foundation members. There is no compensation paid for loss of

earnings while working abroad. In addition, members of the board and the patronage committee of the foundation also work free of charge. The only administrative costs consist in the cost for the technical installation and the operation of its website.

EURASIA HEART – GUEST DOCTORS AT THE KLINIK IM PARK, ZURICH, SWITZERLAND

EurAsia Heart Foundation actively supports the visit of guest doctors at his home base, the Klinik Im Park, Zurich, Switzerland. Travel costs, local stay and any local expenses while working at the Klinik Im Park are entirely covered by EurAsia Heart Foundation. So far, many guest doctors from Vietnam, China, Myanmar, Ukraine, Uzbekistan, Eritrea and Russia spent time as guest doctors at the Klinik Im Park, working as surgeons, anaesthesiologists, intensive care doctors, cardio-technicians or cardiologists. In the Klinik Im Park, guest doctors receive some kind of basic surgical training. Based on this, they will continue to be educated at home working with their own conditions on their own patients.

EURASIA HEART – PEDIATRIC CARDIAC SURGERY

In recent years, pediatric cardiac surgery has more and more become an important part of the educational program of EurAsia Heart. To scope these challenges, EurAsia Heart had to increase the number of participating teachers and hospitals to be able to handle the increasing demands.

Therefore, with regard to paediatric cardiac surgery, EurAsia Heart Foundation started to develop teaching cooperation with the following congenital cardiac centres of excellence:

- University Children's Hospital Zurich, Switzerland;
- AKH University Hospital Vienna, Austria;
- Ukrainian Cardiac Children's Centre, Kiev, Ukraine;
- German Congenital Heart Centre St. Augustin, Bonn, Germany.

EURASIA HEART – COOPERATING PARTNERS

The attractiveness of EurAsia Heart Foundation allowed establishing numerous international co-operations with excellent institutions, interested and engaged in teaching and education abroad. Therefore, EurAsia Heart has become an organisation with a broad international base being able to mobilise a great number of excellent experts, all being committed to the primary aims of the Foundation: teaching, education, science and research. Among these institutions you may find:

- AKH University Hospital Vienna, Austria;
- Yale School of Medicine, New Haven, USA;
- University Children's Hospital, Zurich, Switzerland;
- Ukrainian Children's Cardiac Centre Kiev, Ukraine;
- German Congenital Heart Centre, St. Augustin Bonn, Germany;
- Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;
- St. Petersburg Children's State Medical University, Russia;
- Meshalkin-Institute, Novosibirsk, Russia;
- Federal Medical Centre, Penza, Russia;
- Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russia;
- Department of Congenital Heart Surgery, University of Tomsk, Russia.

EURASIA HEART – OVERALL PERSPECTIVE

„Health Care“ has become a global task. Developmental assistance on the spot representing help to self-help is the main goal of foreign aid. The support in the development of adequate health care systems in these countries and emerging economies is inextricably linked to global, and hence, to our health.

Since 2011, EurAsia Heart has been active at least once per month extending its activities due to the increasing number of requests.

In March 2012, the foundation has been active in Donezk (Ukraine), for the first time providing simultaneous educational support and active surgery in three different specialties: cardiac surgery, neurosurgery and gastrointestinal surgery. Twenty-two patients have been operated without any complications during 5 days. In 2013, EurAsia Heart operated increase its scope in Donezk and operated in six different specialities, adding plastic and reconstructive as well as ear-nose-throat and vascular surgery to the already existing program.

Now, EurAsia Heart has two options: the first is, to restrict its activities to the field of cardiovascular medicine limiting the number of trips, the number of participating centres as well as the number of members being active for the foundation; or, EurAsia Heart extends the spectrum of specialties, the numbers of countries and departments to cooperate with as well as the number of experts being evolved in on-site education abroad offering support to other fields e.g. such as complex liver and pancreatic surgery, neurosurgery, or paediatric oncology.

According to the decision of the Board of the Foundation as well as the Patronage Committee of EurAsia Heart, the Foundation acknowledges the need to extend its scope and is willing to take the challenge to offer a more widespread support extending its educational support to various specialties following the best humanitarian Swiss tradition.

EURASIA HEART – THE MISSION

To preserve the health of our youth and to prevent premature deaths of our children and adolescents caused by cardiovascular diseases.

EurAsia Heart is a registered, humanitarian, non-profit Swiss Foundation based in Zurich. The foundation is focused on training and education in cardiology and cardiovascular surgery of neonates, children and adults and is mainly active in Russia, Ukraine, China, Vietnam, Myanmar, Bulgaria, Armenia and Uzbekistan. On request of the governments, EurAsia Heart educates the medical personnel in these countries in their own departments delivering abroad what is hardest to learn: practical knowledge, technical skills and its implementation on the operating table as well as the intensive care unit.

The pool of teaching experts of the Foundation is international and is — among others — derived from Yale University, the Mayo Clinic, the University Hospital of Vienna, the German Children's Heart Centre Bonn, the University Children's Hospital Zurich and the University of Tomsk, just to name a few. The head quarter of EurAsia Heart is located in the "Klinik Im Park" in Zurich. EurAsia Heart offers basic as well as advanced postgraduate teaching in numerous hospitals in the countries mentioned above. In addition, EurAsia Heart already provided medical consulting, diagnostics, interventional and surgical treatment for numerous local decision makers in politics, science and business.

EurAsia Heart's activities in Russia serve as an example how the foundation is committed in the cooperating countries: in Russia, EurAsia is active in St. Petersburg, Petrozavodsk, Tomsk, Penza, Novosibirsk, Yaroslavl. EurAsia Heart cooperates with the Military Medical Academy in St. Petersburg, the St. Petersburg State Pediatric Medical University, the Meshalkin Institute in Novosibirsk, the Tomsk University and the Yaroslavl State Medical Academy. The only Children's University of Russia, the St. Petersburg Pediatric State Medical University has asked whether EurAsia Heart would be willing to develop and operate its congenital heart surgery program in St. Petersburg.

In recent years, the Foundation has grown exponentially working abroad for more than 4 years, performing more than 1700 surgeries. EurAsia Heart has become a "global player" and achieved to be a strong representative of Switzerland, which in turn has led to numerous other requests and international projects. Joint Presidency of the Patronage Committee EurAsia Heart Foundation are Former Swiss President and Former German Chancellor Adolf Ogi and Gerhard Schröder.

REFERENCES

1. Hemingway H., Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and

prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ*. 1999; 318: 1460–7.

2. Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P. S., Weiss S. T. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 882–5.
3. Ma Hongbao, Chong Shen. Cardiovascular Diseases, Protection and Treatment. *Nat. Scien.* 2006; 4 (4): 68–78.
4. Morrell H., Cohen L. Cigarette Smoking, Anxiety, and Depression. *J. Psychopathol. Behav. As.* 2006; 28: 283–97.
5. Nakamura S., Kato K., Yoshida A., Fukuma N., Okumura Y., et al. Prognostic value of depression, anxiety, and anger in hospitalized cardiovascular disease patients for predicting adverse cardiac outcomes. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 1432–36.
6. Szekely A., Balog P., Benko E., Breuer T., Szekely J., et al. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery a 4-year follow-up study. *Psychosom. Med.* 2007; 69: 625–31.

«ЕВРАЗИЯ-СЕРДЦЕ» – МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В КАРДИОХИРУРГИИ

Фогт П.Р., Хубулава Г.Г., Марченко С.П.

♦ **Resume.** Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти среди новорожденных, детей, подростков и взрослых. Без лечения врожденный порок сердца становится основной причиной смерти во всем мире у детей младше пяти лет, превысив тем самым смертность, например, среди пациентов с малярией, туберкулезом и ВИЧ [6]. Кроме этого, заметно снижается качество жизни, растет число пациентов-инвалидов. Восемьдесят процентов пациентов в развитых странах погибают от сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4]. В современном мире существует множество терапевтических и хирургических способов увеличения продолжительности жизни, улучшения и нормализации качества жизни пациентов. Развивающиеся страны поддерживают развитие кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии [3]. В то же время создание сердечно-сосудистого центра является сложной задачей. И одной из главных проблем является сложность достижения взаимодействия нескольких специалистов в лечении одного пациента: кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов функциональной диагностики и многих других. Наиболее сложно передать знания, опыт и навыки непосредственно каждому специалисту в этих центрах. «Евразии-Сердце» представляет собой организацию врачей, которая расположена в Цюрихе (Швейцария) и ориентирована на направление

кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии у детей, подростков и взрослых. Активность фонда позволяет установить многочисленные международные кооперации с перспективными учреждениями мира.

◆ **Key words:** кардиохирургия; развитие сердечно-сосудистой хирургии; взаимодействие кардиологов и кардиохирургов; «ЕврАзия-Сердце»; международное сотрудничество в кардиохирургии.

◆ Информация об авторах

Фогт Поль Р. — профессор. Клиника «Im Park». Klinik Im Park, Bellariastrasse, 38, CH-8038, Zurich, Switzerland. E-mail: paul.vogt@hirslanden.ch.

Хубулава Геннадий Григорьевич — член-корреспондент РАМН, д-р мед. наук, профессор, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: khbulava@clubcvs.ru.

Марченко Сергей Павлович — д-р мед. наук, профессор, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Vogt Paul R. — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Klinik Im Park. Klinik Im Park, Bellariastrasse, 38, CH-8038, Zurich, Switzerland. E-mail: vogt@hirslanden.ch.

Khubulava Gennadiy Grigorevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: khbulava@clubcvs.ru.

Marchenko Sergey Pavlovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiac Surgery. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.



ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТЬ: ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ

© В.В. Титова¹, А.Л. Катков², Д.Н. Чугунов³

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

²РГКП «Республиканский научно-практический центр медико-социальных проблем наркомании», Павлодар, Республика Казахстан;

³СПб ГКУЗ «Психоневрологический диспансер № 4», РФ

Резюме. В статье рассматриваются основные причины и механизмы развития зависимости от интернета и компьютерных игр, подробно описываются характеристики наиболее уязвимых к формированию аддикции слоев населения, а также клиническо-психопатологические симптомы, позволяющие верифицировать наличие зависимости от компьютера. Отдельное внимание уделяется методикам психологической экспресс-диагностики компьютерной аддикции, а также выявлению предрасположенности к ней при массовом тестировании молодежи. Интернет для компьютерных аддиктов является практически идеальным способом быстрого удовлетворения практически любых нереализованных потребностей, включая потребности в безопасности, уважении, любви, признании и самоактуализации. Этим объясняется тот факт, что наиболее уязвимым контингентом для формирования интернет-зависимости являются подростки, среди которых, по данным некоторых исследований, распространенность интернет-аддикций в некоторых регионах достигает 38%. На базе технических и гуманитарных вузов г. Санкт-Петербурга нами было проведено обследование студентов. Общая численность выборки составила 120 человек, из которых 60 человек составили учащиеся гуманитарных вузов, 60 человек — учащиеся технических вузов. Средний возраст испытуемых составил 22–23 года. 100% испытуемых имели в наличии компьютер и свободный доступ в интернет. В статье подробно изложены и проанализированы результаты исследования. Ключевым звеном настоящей статьи является модель психотерапии компьютерной зависимости, основанная на концепции формирования высокого уровня психологического здоровья — антинаркотической устойчивости, а также модель профилактики развития интернет-аддикции у представителей групп риска.

Ключевые слова: компьютерная зависимость; интернет зависимость; игровая зависимость; симптомы; экспресс-диагностика; тесты; психотерапия; профилактика; психологическое здоровье; антинаркотическая устойчивость.

В наши дни компьютеры и интернет так прочно вошли в жизнь каждого из нас, что уже трудно представить, как же еще 10–15 лет назад мы обходились без всемирной паутины. Свободный доступ в интернет существенно облегчает жизнь большинства людей и помогает экономить массу времени: благодаря компьютерам мы находим любую информацию, общаемся, совершаем покупки, переводим деньги и делаем миллионы других неотложных дел, не выходя из дома и даже не вставая со стула, одним кликом компьютерной мыши. Мы плотно используем компьютер в учебе и в работе, он стал настолько неотъемлемой частью нашей жизни, что почти все, не задумываясь, берут его с собой на отдых, не представляя, как же они смогут даже пару-тройку дней обходиться без электронной почты, Skype, социальных сетей и даже без онлайн-игр. И незаметно для многих компьютер из безусловно незаменимого помощника начинает превращаться в ящик Пандоры: чрезвычайно привлекательная, облегченная и лишенная привычных проблем виртуальная ре-

альность все больше вытесняет обыденную насыщенную проблемами жизнь. К формированию зависимости от компьютера ведут также и другие неизменные атрибуты современности:

- все более ускоряющийся темп жизни;
- потоки ежедневно обрушивающейся на каждого из нас довольно агрессивной информации, которые зачастую превышают наши способности к адаптации и самоорганизации;
- трансформация условий жизни и девальвация системы ценностей с массовой переориентацией на карьерный рост и успех;
- кризис семьи с нарушениями детско-родительских отношений;
- усложнение социальных связей, особенно в мегаполисах и многое, многое другое.

Сложность разграничения обычного использования компьютера на работе, учебе или в быту от сформированной компьютерной зависимости заключается в том, что компьютером и интернетом ежедневно пользуется подавляющее большинство

людей, нередко проводя у монитора по многу часов подряд. В связи с этим фактор времени, проведенного за компьютером, не может рассматриваться в качестве основного или единственного критерия зависимости от компьютера. Зависимость (аддикция) начинается там, где возникает замещение удовлетворения реальных потребностей новой сверхценной потребностью к доступу в виртуальное пространство, позволяющему в иллюзорно-виртуальном ключе избегать проблем, реализовать свои фантазии, компенсировать дефицит общения и так далее [7].

Большинство исследователей выделяют следующие основные типы компьютерной зависимости:

- навязчивый интернет-серфинг (постоянный поиск информации в интернете);
- виртуальное общение;
- страсть к биржевым интернет-торгам и азартным играм он-лайн;
- киберсекс (зависимость от порносайтов);
- компьютерные сетевые игры.

Вероятно, основными причинами, способствующими развитию зависимости от компьютера и интернета, являются следующие:

- поиск новых ощущений, новых идентификаций;
- снятие эмоционального напряжения и тревоги;
- желание уйти от проблем, переключиться, забыться [12];
- поиск друзей, поддержки, общения, особенно одинокими людьми и теми, кто имеет сложности в установлении контактов [15, 16].

При этом общение в пространстве интернета имеет ряд значительных преимуществ в сравнении общением в обыденной жизни, а именно:

- чрезвычайно широкий выбор партнеров по общению, удовлетворяющий практически любым критериям поиска;
- возможность анонимного и «невидимого» общения, что гарантирует максимальную безопасность;
- отсутствие необходимости удержания внимания только одного партнера по общению: в любой момент его можно безболезненно заменить другими собеседниками;
- виртуальное общение — плацдарм для реализации практически любых фантазий о себе, которые недостижимы в реальной жизни из-за личностных особенностей, комплексов или даже физических недостатков;
- получение при общении позитивной обратной связи от виртуальных партнеров по общению (поддержка и одобрение), что подкрепляет самооценку и уверенность в себе и удовлетворяет важнейшие базовые потребности в уважении

и признании, а также потребность в стимулах и поглаживаниях;

- ультраскоростное удовлетворение с минимальным риском отвержения потребности в близких отношениях, доверии и любви; создание группы близких людей;
- удовлетворение потребности в самоактуализации: интернет дает неограниченный доступ к информации, в том числе и возможности для творческой самореализации; возможность поделиться своими достижениями с другими людьми и получить позитивное подкрепление; удовольствие от ощущения собственной полезности для других людей.

Таким образом, интернет для компьютерных аддиктов является практически идеальным способом быстрого удовлетворения практически любых нереализованных потребностей, включая потребности в безопасности, уважении, любви, признании и самоактуализации. Этим объясняется тот факт, что наиболее уязвимым контингентом для формирования интернет-зависимости являются подростки [11], среди которых, по данным некоторых исследований, распространённость интернет-аддикций в некоторых регионах достигает 38% [13]. При этом скорость формирования зависимости от компьютера у подростков весьма впечатляющая: так, по данным масштабных исследований, 25% аддиктов приобретают зависимость в течение полугода от начала работы в интернете, 58% — в течение второго полугодия, а оставшиеся 17% — на протяжении второго года активного пользования интернетом [17].

Основными признаками компьютерной зависимости, по данным разных авторов, являются:

- *базовый синдром зависимости*, который включает в себя:
 - хорошее самочувствие или эйфория за компьютером;
 - предвкушение следующего сеанса он-лайн, фантазии или мечты о сети [17];
 - невозможность остановиться во время интернет-сессии;
 - чрезмерное, немотивированное время присутствия в сети, не обусловленное профессиональной, научной или иной социальной деятельностью;
 - постепенное или резкое увеличение количества времени, регулярно проводимого за компьютером;
 - потеря субъективного контроля времени, проводимого в сети [9];
 - лживость (например, ложь работодателям или членам семьи о своей деятельности или ложь о количестве времени, проводимом за компьютером);

- отрицание наличия зависимости от компьютера [14].
 - фокусирование интересов в сфере интернета и резкое сужение круга всех остальных имевших место ранее интересов;
 - избирательное изменение эмоциональности в ситуации вовлечённости в виртуальное пространство и утрата эмоциональности при включении в реальную ситуацию (например, равнодушие, холодность к проблемам в семье, пренебрежение семьей и друзьями);
 - использование возможностей интернета как преобладающего средства коммуникации;
 - создание и эксплуатация виртуальных образов «Я», крайне далеких от реальных характеристик;
 - влечение к созданию вредоносных компьютерных программ (без какой-либо цели) [5];
 - навязчивое стремление постоянно проверять электронную почту;
 - увеличение количества денег, расходуемых он-лайн [17];
 - субъективно воспринимаемая невозможность обходиться без присутствия в сети;
 - навязчивые мысли и образы виртуальных объектов, компьютерных действий;
 - появление тревожно-депрессивных реакций при ограничении компьютерного времени;
 - в случае подавления желания к виртуальной активности — ощущение нарастающей усталости и сонливости [5];
 - *синдром измененного сознания* (при поглощённости компьютерной деятельностью);
 - *депрессивный синдром* (в том числе, ощущения пустоты, подавленности, раздражения при нахождении вне сети, пренебрежение к внешнему виду и личной гигиене, отсутствие аппетита и нерегулярное питание, расстройства сна и изменение циркадных ритмов сон/бодрствование — сонливость днем, бессонница ночью и другие);
 - *астенический синдром* [8];
 - *соматические симптомы*:
 - сухость в глазах;
 - головные боли по типу мигрени;
 - боли в спине;
 - запоры;
 - синдром запястного канала или карпальный синдром (поражение нервных стволов, связанное с длительным перенапряжением мышц кисти руки) [14];
 - *социально-психологические отклонения*:
 - депривация у родных и близких в связи с изменением поведения зависимого;
 - стойкие внутрисемейные конфликты;
 - давление компьютерной субкультуры;
 - вовлечённость в виртуальную группу с принятием и разделением её ценностей, языка, отличительных знаков;
 - у подростков также неуспеваемость и конфликты с учителями, высокая частота случаев смены мест учёбы при конфликтных ситуациях, отвержение со стороны сверстников;
 - отклонения возрастного психического развития у подростков;
 - проявления задержанного развития с личностным инфантилизмом;
 - расстройства идентификации (ролевой, половой, самоидентификации);
 - нереалистичность и недифференцированность представлений о себе и о своём месте в жизни;
 - искажённая (чаще — заниженная) самооценка;
 - расстройства привязанности;
 - синдром дефицита внимания и гиперактивности (в основном, его вариант, связанный с преобладанием дефицита внимания);
 - оппозиционно-вызывающие расстройства поведения [1, 7].
- С целью диагностики интернет-зависимости в настоящее время используются следующие методики [5, 9, 17]:
- тест Кимберли Янг;
 - тест В. Лоскутовой (русскоязычная адаптация теста Кимберли Янга);
 - критерии диагностики компьютерной зависимости;
 - критерии диагностики компьютерной зависимости [15];
 - тест интернет-зависимости Чена (шкала CIAS);
 - тест на интернет-зависимость;
 - способ скрининговой диагностики компьютерной зависимости [9];
 - диагностический опросник интернет-аддикций (ДИА).
- С целью диагностики компьютерной игровой зависимости можно использовать следующие тесты в адаптации А. Л. Карпова, В. В. Козлова [6]:
- Массачусетский опросник увлечения азартными играми (MAGS);
 - шкала ложных пари (Нил и соавторами);
 - восьмипунктовый опросник Сэлливана;
 - Канадский подростковый опросник (CAGI);
 - вопросы семье и друзьям игрока;
 - вопросы для подростков;
 - «Живете ли вы с зависимым игроком?».

С целью изучения распространенности компьютерной зависимости среди студентов, нами, совместно со студенткой 5-го курса Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Ярош Марией Александровной, было проведено обследование студентов на базе технических и гуманитарных вузов г. Санкт-Петербурга с использованием перечисленных диагностических тестовых методик [10]. Общая численность выборки составила 120 человек, из которых 60 человек составили учащиеся гуманитарных вузов, 60 человек — учащиеся технических ВУЗов. Средний возраст испытуемых составил 22–23 года. 100% испытуемых имели в наличии компьютер и свободный доступ в интернет. Важно заметить, что их онтогенетическое развитие шло совместно с развитием компьютерных технологий — это первое поколение, которое выросло, взаимодействуя с электронными устройствами и оборудованием.

По данным специально разработанной социально-демографической анкеты выяснилось, что в среднем испытуемые проводят 20–30% времени за компьютером без интернета (от 100% времени за компьютером), соответственно 70–80% времени за компьютером проводят в интернете. Распределение времени (от 100% времени за компьютером): испытуемые уделяют учебе — 15%, играм — 20%, общению — 45%, развлечениям — 20%. Чаще всего посещаются сайты: социальные сети (facebook.com, vk.com, odnoklassniki.ru, liveinternet.ru); информационные сайты (google.com, yandex.ru, wikipedia.org) и видеохостинги (youtube.com).

Из 120 протестированных студентов у 57 человек (26 девушек и 31 юноши) были выявлены признаки компьютерной зависимости. С этой целью нами использовались: скрининговая диагностика компьютерной зависимости по Юрьевой Н.Ю., Больбот Т.Ю., тест на интернет-зависимость С.А. Кулакова, диагностический опросник интернет-аддикций А.Л. Каткова, Ж.Ш. Амановой и тест интернет-зависимости Чена (шкала CIAS) в адаптации В.Л. Малыгина, К.А. Феклисова. При этом число выявленных компьютерных аддиктов среди юношей и девушек, обучающихся в технических вузах было меньше, чем среди обучающихся в гуманитарных вузах (15 юношей и 11 девушек — аддиктов «технарей» против 16 юношей и 15 девушек — аддиктов «гуманитариев»).

С целью определения наиболее характерных для зависимых от компьютера личностных характеристик и составления психологического портрета все выявленные в исследовании компьютерные аддикты были протестированы с использованием 16-факторного личностного опросника Р. Кеттелла

(форма С), теста акцентуаций Леонгарда-Шмишека, Я-структурного теста Г. Аммона (в адаптации Бочарова В.В.), опросника межличностных отношений Лири (в адаптации Собчик Л.Н.).

По результатам нашего исследования, портрет личности в группе девушек-студенток с компьютерной зависимостью составляют следующие характеристики: тревожность, подозрительность, легкомысленность, неуверенность в себе, импульсивность, нерешительность, мечтательность, недостаток способности к ведению продуктивного диалога и конструктивной дискуссии, неразвитая способность к адекватному отреагированию эмоциональных переживаний в межличностных ситуациях, трудности в самореализации, конформность, противоречивость самооценки, боязнь установления новых контактов и близких, доверительных отношений, неспособность к глубоким, интимным взаимоотношениям. При этом характерна склонность к переоценке реальных угроз или проблем, трудности в самореализации, потребность находиться в центре внимания, получать признание окружающих, которые сочетаются с непереносимостью критики и склонностью избегать ситуаций, в которых может происходить реальная внешняя оценка собственных свойств, избегание ответственности. Достоверно чаще встречаются тревожный, экзальтированный и гипертимный типы акцентуации характера. Можно предположить, что девушки-студентки, имеющие данные черты личности, могут составлять группу риска развития компьютерной зависимости.

Портрет личности в группе юношей-студентов с компьютерной аддикцией, по нашим данным, составляют следующие характеристики: неуступчивость, эмоциональная лабильность, раздражительность, подозрительность, импульсивность, нерешительность, неуверенность в себе, тревожность, ослабление гибкой эмоциональной регуляции поведения, снижение способности к рациональному использованию имеющихся сил, ресурсов и времени. Устанавливаемые ими отношения не имеют достаточной эмоциональной глубины, они испытывают трудности в постановке и отстаивании личностно значимых целей, избегают ответственности. У юношей-аддиктов достоверно чаще встречаются гипертимный, циклотимный и эмотивный типы акцентуации. Можно предположить, что студенты со схожими личностными особенностями могут входить в группу риска развития компьютерной зависимости.

Мы также провели специальное исследование, в котором изучались особенности самовосприятия и социального поведения пользователей интернета.

Таблица 1

Корреляция уровня компьютерной зависимости со стилем межличностных отношений

№ п/п	Стиль межличностных отношений	Я-реальное	Я-идеальное	Я-за компьютером	Я-глазами близких
1.	Авторитарный	0,41	–	–	–
2.	Эгоистичный	–	–	–	–
3.	Агрессивный	0,48	–	–	0,45
4.	Подозрительный	0,42	–	–	0,49
5.	Подчиняемый	0,42	–	–	0,4
6.	Зависимый	0,47	–	–	–
7.	Дружелюбный	–0,47	–	–0,5	–
8.	Альтруистичный	–0,5	–	–	–
9.	Доминирование	–0,45	–	–	–
10.	Дружелюбие	–0,53	–	–0,5	–0,52

Для диагностики была использована батарея тестов, а также клиническое интервью. В качестве интегральной характеристики психосоциальных факторов мы выбрали модификацию методики Лири, в которой из списка в 128 определений нужно выбрать те, которые подходят или не подходят под описание «Я». Респондентов попросили описать Я-реальное, Я-идеальное, Я-за компьютером и Я-глазами близких.

В результате корреляционного исследования самовосприятия и уровня компьютерной зависимости были получены данные, представленные в таблице 1.

Наличие большого количества значимых корреляций Я-реального с уровнем зависимости отражает наличие критики к своему состоянию у большинства респондентов, следовательно, они находятся на начальных стадиях зависимости. Выраженность компьютерной зависимости напрямую связана с такими стилями межличностных отношений, в которых минимально представлены альтруизм и дружелюбие. Наоборот, подозрительность, агрессия, авторитарность, а также подчиняемость и зависимость преобладают в поведении таких людей. Таким образом, они либо жестко отстаивают свою точку зрения и не идут на компромисс, либо соглашаются без критики со всеми предложенными вариантами: либо ведомый, либо ведущий. Индексы доминирования и дружелюбия указывают на холодность в отношениях, а также доминирование, неумение договариваться. Что указывает на выраженный детско-родительский тип межличностных отношений, в отличие от варианта «взрослый–взрослый», который характерен для лиц без компьютерной зависимости.

Представление о себе идеальном не имеет связи с компьютерной зависимостью, что, на наш взгляд, отражает наличие глубинных ресурсов, актуализация которых может перевести систему поведения на качественно другой уровень без использования компьютерных средств.

Образ себя за компьютером при выраженной зависимости отличается отрицательной корреляцией с дружелюбием. Видимо, неспособность строить и поддерживать теплые дружеские развивающие отношения усугубляется отсутствием общения с реальными людьми. Что означает отсутствие навыков удовлетворения социальных потребностей. Другие люди воспринимаются как объекты для манипуляций, отношения по типу Я–Оно. Как компьютер используется для удовлетворения своих нужд, также и другие люди воспринимаются, как объекты. А значит, механизмы социального опосредования высших психических функций не актуализируются, пользователь находится в состоянии конфронтации, что не позволяет использовать синергетические развивающие стратегии поведения.

Интересно заметить, что зависимые считают свое Я-глазами близких также не дружелюбным, агрессивным, подозрительным, подчиняемым. Что указывает на фрустрированные потребности и сложности в межличностных отношениях со своим социальным окружением. По-видимому, конфронтационное поведение за компьютером является своеобразным отреагированием напряженности в отношениях со своими близкими.

Переходя к обсуждению подходов к терапии лиц с компьютерной зависимостью, целесообразно вспомнить концепцию психологического здоровья/антинаркотической устойчивости, предложенную А. Л. Катковым в 2001 году. Согласно этой концепции, психологическое здоровье — это способность к эффективной самоорганизации, обеспечивающая устойчивость и адекватную адаптацию человека в изменчивой агрессивной среде. Тогда же в результате многоуровневого исследования были выявлены основные параметры психологического здоровья — личностные свойства, высокий уровень развития которых обеспечивает устойчивость ин-

дивида в агрессивной среде, в том числе, устойчивость к срывам и повторному вовлечению в зависимость [3]. К ним относятся:

- полноценное завершение личностной идентификации;
- наличие позитивного (идентификационного) жизненного сценария;
- сформированность навыков свободного и ответственного выбора;
- сформированность внутреннего локуса контроля;
- наличие психологических ресурсов, необходимых для реализации позитивного жизненного сценария;
- наличие адекватной информированности об агентах, агрессивных и деструктивных по отношению к основным жизненным сценариям [2, 4].

С учетом представленного ранее психологического портрета компьютерных аддиктов, становится очевидно, что перечисленные личностные свойства и навыки у этих лиц находятся в крайне низкой степени своего развития, а следовательно, нуждаются в проработке и «скоростном» развитии в процессе психотерапии.

Другими мишенями психотерапии зависимых от интернета также являются:

- мотивационная сфера зависимых лиц и членов их семей;
- патологическое влечение к компьютеру (как главная характеристика общего синдрома зависимости);
- сопутствующие психопатологические синдромы — расстройства сна, астения, тревога, депрессия;
- патологический личностный статус (по Ю. В. Валенту), с наиболее часто наблюдающимися расстройствами личности — радикалами эмоциональной неустойчивости, тревожности, циклотимности и другими;
- статус родственно-семейных отношений [5].

Одним из важных залогов успешного лечения зависимых от компьютера является привлечение членов их семей к участию в семейной психотерапии и реабилитационных мероприятиях. Учитывая дисфункциональные созависимые отношения между компьютерным аддиктом и его родственниками, которые, сами того не осознавая, поддерживают зависимость, необходимо не просто объяснить им неприемлемость прежних стратегий поведения в семье, но и сформировать и закрепить новые, конструктивные поведенческие стратегии, направленные на сотрудничество между всеми участниками семейной системы.

С целью профилактики распространения компьютерной зависимости среди наиболее уязвимых слоев населения — детей и подростков, на наш взгляд, необходимо усилиями врачей психотерапевтов, наркологов и клинических психологов организовать обязательное обучение школьных психологов технологиям экспресс-диагностики аддиктов и выявлению групп риска на уровне школ и других учебных заведений. После обучения школьные психологи смогут проводить адресные групповые профилактические тренинги, направленные на формирование высоких уровней психологического здоровья с самыми уязвимыми по шкале аддикции детьми и подростками. А также проводить тренинги с их родителями, обучая их построению доверительных, теплых синергетических взаимоотношений с детьми. Мы надеемся, подобный комплексный подход позволит эффективно противодействовать распространению компьютерной зависимости среди молодежи и быстро даст обнадеживающие результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров А.Ю. Социально приемлемые формы нехимических аддикций. Интернет-зависимость. Руководство по аддиктологии под ред. проф. В.Д. Менделевича. Речь. 2007: 508–15.
2. Катков А.Л. Обоснование сквозной модели лечения, реабилитации и профилактики распространения наркозависимости в Республике Казахстан. Вопросы наркологии Казахстана. 2001; I (2): 9–12.
3. Катков А.Л., Россинский Ю.А. Концепция психологического здоровья — антинаркотической устойчивости. Вопросы наркологии Казахстана. Специальный выпуск, посвященный II съезду психиатров, наркологов, психотерапевтов Республики Казахстан. 2004; IV: 26–41.
4. Катков А.Л., Россинский Ю.А. Определение качественных параметров индивидуального и социального психического здоровья (по результатам комплексного исследования населения Республики Казахстан). Вопросы ментальной медицины и экологии. Москва–Павлодар. 2003; IX (4): 102–7.
5. Катков А.Л. О психологических и медицинских аспектах негативного влияния компьютерной зависимости на несовершеннолетних: методические рекомендации. Республиканский научно-практический центр медико-социальных проблем наркомании. Павлодар. 2012. 48 с.
6. Козлов В.В., Карпов А.А. Психология игровой зависимости. Москва, издательство института психотерапии. 2011, 336 с.
7. Пережогин Л.О., Вострокнутов Н.В. Нехимическая зависимость в детской психиатрической практике. Российский психиатрический журнал. 2009; 4: 86–91.

8. Урсу А.В., Худяков А.В. Компьютерная игровая зависимость: клиника, динамика и эпидемиология. Психическое здоровье. 2009; 8 (39): 28–32.
 9. Юрьева Л.Н., Больбот Т.Ю. Компьютерная зависимость: формирование, диагностика, коррекция, профилактика. Днепропетровск, Пороги. 2006. 195 с.
 10. Ярош М.А. Личностные особенности молодых людей с компьютерной зависимостью. Дипломная работа. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, факультет клинической психологии. 2013. 205 с.
 11. Griffiths M.D. Internet addiction – time to be taken seriously? *Addiction Research*. 2000; 8 (5): 413–18.
 12. Griffiths M.D. Internet addiction: does it really exist? In: *Psychology and the internet: Intrapersonal, interpersonal and transpersonal implication*. J. Gackenbach (Ed). San-Diego: CA, Academic Press, 1998: 61–75.
 13. Kim K., Ryn G., Chon M.Y., Yeun G.I., Choi S.Y., Seo Y.S., Nam B.W. Internet addiction in Korean adolescents and its relation to depression and suicidal ideation: Agnestic questionnaire survey. *International Journal of Nursing Studies*, 43 (2): 185–92.
 14. Orzack M.N. Computer addiction: What is it? *Psychiatric Times*. 1998; 15 (8): 34–8.
 15. Orzack M.H. How to recognize and treat computer addiction. *Clin. Counseling Psychol.* 1999; 9 (2): 124–30.
 16. Orzack M.H., Orzack D.S. Treatment of Computer Addicts with Complex Co-Morbid Psychiatric Disorders. *CyberPsychol. Behavior*. 1999; 2 (5): 53–7.
 17. Young K.S. Internet addiction: The emergence of a new clinical disorders. *CyberPsychology and Behavior*. 1998; 1 (3): 237–44.
- prevalence of Internet addicts in some regions is estimated to be up to 38%, studies report. We conducted a survey of humanities and non-humanities students in St. Petersburg. The total sample size was 120 people, of whom 60 persons were humanities students and 60 people, students at technical universities. On average, the subjects were aged 22 to 23. 100 % of the subjects had a computer and free internet access. The article details the results of the study and analyzed. The key element of this paper is a model for computer addiction psychotherapy based on the concept of achieving high levels of psychological health, developing an ability to avoid using drugs, as well as the model for preventing Internet addiction among risk groups.

◆ **Key words:** computer addiction; Internet addiction; game addiction; symptoms; rapid diagnosis; tests; therapy; prevention; mental health; drug avoidance.

REFERENCES

1. Egorov A.Yu. Sotsial'no priemlyemye formy nekhimicheskikh addiktsiy. Internet-zavisimost' [Socially acceptable form of non-chemical addiction. Internet addiction]. *Rukovodstvo po addiktologii pod red. prof. V.D. Mendelevicha. Rech'*. 2007: 508–515.
2. Katkov A.L. Obosnovanie skvoznoy modeli lecheniya, rehabilitatsii i profilaktiki rasprostraneniya narkozavisimosti v Respublike Kazakhstan [The rationale for end-to-end model of treatment, rehabilitation and prevention of the spread of drug addiction in the Republic of Kazakhstan]. *Voprosy narkologii Kazakhstana*. 2001; 1 (2): 9–12.
3. Katkov A.L., Rossinskiy Yu.A. Kontseptsiya psikhologicheskogo zdorov'ya – antinarkoticheskoy ustoychivosti [The concept of mental health – drug resistance]. *Voprosy narkologii Kazakhstana. Spetsial'nyy vypusk, posvyashchennyy II s'ezdu psikiatrov, narkologov, psikhoterapevtov Respubliki Kazakhstan*. 2004; IV: 26–41.
4. Katkov A.L., Rossinskiy Yu.A. Opredelenie kachestvennykh parametrov individual'nogo i sotsial'nogo psikhicheskogo zdorov'ya (po rezul'tatam kompleksnogo issledovaniya naseleniya Respubliki Kazakhstan) [Determination of quality parameters of individual and social mental health (according to the results of a comprehensive study of the population of the Republic of Kazakhstan)]. *Voprosy mental'noy meditsiny i ekologii. Moskva–Pavlodar*. 2003; IX (4): 102–7.
5. Katkov A.L. O psikhologicheskikh i meditsinskikh aspektakh negativnogo vliyaniya komp'yuternoy zavisimosti na nesovershennoletnikh [About the psychological and medical aspects of the negative effects of computer addiction on minors]. *Metodicheskie rekomendatsii. Respublikanskiy nauchno-prakticheskiy tsentr mediko-sotsial'nykh problem narkomanii. Pavlodar*. 2012. 48 с.

INTERNET ADDICTION: CAUSES, FORMATION MECHANISMS, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION APPROACHES

Titova V.V., Katkov A.L., Chugunov D.N.

◆ **Resume.** The article examines the main causes and mechanisms of Internet and video game addiction providing a detailed description of the characteristics of social groups most vulnerable to addiction, as well as the clinical and psychopathological symptoms allowing for the verification of computer addiction. Special attention is paid to the methods for the rapid psychological diagnosis of computer addiction as well as to identifying predisposition through the use of large-scale testing of young people. The Internet for computer addicts is practically a perfect way to quickly fill almost any unfulfilled needs, including the need for security, respect, love, recognition, and self-actualization. This explains the fact that the social groups most vulnerable to Internet addiction are adolescents, among which the

6. Kozlov V.V., Karpov A.A. Psikhologiya igrovoy zavisimosti [The psychology of gambling]. Moskva, izdatel'stvo instituta psikhoterapii. 2011, 336 c.
7. Perezhogin L.O., Vostroknutov N.V. Nekhimicheskaya zavisimost' v detskoj psixiatricheskoy praktike [Non-chemical dependence in child psychiatric practice]. Rossiyskiy psixiatricheskij zhurnal. 2009; 4: 86–91.
8. Ursu A.V., Khudyakov A.V. Komp'yuternaya igrovaya zavisimost': klinika, dinamika i epidemiologiya [Computer game addiction clinic, dynamics and epidemiology]. Psikhicheskoe zdorov'ye. 2009; 8 (39): 28–32.
9. Yur'yeva L.N., Bol'bot T.Yu. Komp'yuternaya zavisimost': formirovanie, diagnostika, korrektsiya, profilaktika [Computer addiction: formation, detection, correction, prevention]. Dnepropetrovsk, izdatel'stvo Porogi. 2006. 195 c.
10. Yarosh M.A. Lichnostnye osobennosti molodykh lyudey s komp'yuternoy zavisimost'yu [Personal characteristics of young people with computer addiction]. Diplomnaya rabota. Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy pediatricheskiy meditsinskiy universitet, fakul'tet klinicheskoy psikhologii. 2013. 205 c.
11. Griffiths M.D. Internet addiction – time to be taken seriously? Addiction Research. 2000; 8 (5): 413–18.
12. Griffiths M.D. Internet addiction: does it really exist? In: Psychology and the internet: Intrapersonal, interpersonal and transpersonal implication. J. Gackenbach (Ed). San-Diego: CA, Academic Press, 1998: 61–75.
13. Kim K., Ryn G., Chon M.Y., Yeun G.I., Choi S.Y., Seo Y.S., Nam B.W. Internet addiction in Korean adolescents and its relation to depression and suicidal ideation: Agnestic survey. International Journal of Nursing Studies, 43 (2): 185–192.
14. Orzack M.N. Computer addiction: What is it? Psychiatric Times. 1998; 15 (8): 34–8.
15. Orzack M.H. How to recognize and treat computer. com addiction. Clin. Counseling Psychol. 1999; 9 (2): 124–30.
16. Orzack M.H., Orzack D.S. Treatment of Computer Addicts with Complex Co-Morbid Psychiatric Disorders. CyberPsychol. Behavior. 1999; 2 (5): 53–7.
17. Young K.S. Internet addiction: The emergence of a new clinical disorders. CyberPsychology and Behavior. 1998; 1 (3): 237–44.

◆ Информация об авторах

Титова Влада Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры психосоматики и психотерапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vivlan2001@mail.ru.

Titova Vlada Viktorovna — MD, PhD, Assistant Professor of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vivlan2001@mail.ru.

Катков Александр Лазаревич — д-р мед. наук, профессор, главный эксперт по вопросам социальных эпидемий. РГКП «Республиканский научно-практический центр медико-социальных проблем наркомании» (Республика Казахстан). 140001, Казахстан, Павлодар, ул. Кутузова, д. 200. E-mail: allkatkov@mail.ru.

Katkov Aleksandr Lazarevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor and Chief expert on social epidemics. National Scientific and Practical Center for Medical and Social Problems of Drug Abuse (Kazakhstan). 200, Kutuzova St., Pavlodar, 140001, Kazakhstan. E-mail: allkatkov@mail.ru.

Чугунов Даниил Николаевич — канд. психол. наук, медицинский психолог. СПб ГКУЗ «Психоневрологический диспансер № 4». 197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 6. E-mail: steelpluses@list.ru.

Chugunov Daniil Nikolaevich — PhD, Clinical Psychologist. Mental hospital N 4 of St. Petersburg. 6, Pudozhskaya St., St. Petersburg, 197110, Russia. E-mail: steelpluses@list.ru.



МЕДИЦИНСКИЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ РЕСУРСЫ НА ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЯХ ПО АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА

© М.Л. Никонорова, Н.Р. Карелина

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

Резюме. Для решения новых задач в современных условиях необходимо быть готовым к непрерывному образованию, постоянному совершенствованию, переобучению и самообучению, профессиональной мобильности. Актуальность идей, содержащихся в статье, заключается во внедрение новых образовательных технологий и активных методов обучения на кафедре анатомии человека. Виртуальные средства обучения позволяют добавить в практические занятия, включающие анатомическое препарирование, широкие возможности компьютерных технологий и оптимизировать учебный процесс, способствуют более углубленному изучению анатомии. Прикладные программы рекомендуется использовать для самостоятельной работы студентов по изучению разделов морфологической и функциональной анатомии человека; самоконтроля и коррекции усвоения учебного материала. Приведен опыт использования ресурса Primal Pictures в медицинских университетах. В статье описана реальная возможность проведения интегрированных занятий по анатомии и информатике. С точки зрения Фокина Р.Р., при обучении информатике целесообразно преобразовать существующие методы, формы и средства обучения в открытые системы обучения. Применение многоуровневой иерархии на основе теории открытых систем при условии адаптации ее к педагогике позволит развивать методики обучения информатике, на основе которых возможно построение различных моделей обучения и оптимизировать учебный процесс. Обучение и работа в таких системах будет способствовать становлению мастерства и развитию профессиональной компетентности.

Ключевые слова: виртуальные средства обучения; электронная библиотека; Primal Pictures.

В соответствии с «Концепцией развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года»¹ определены приоритетные направления развития профессионального образования: формирование профессиональных компетенций и личностных качеств, которые необходимы для решения новых задач в условиях реформированного здравоохранения. Ключевыми компетенциями должны стать готовность к непрерывному образованию, постоянному совершенствованию, переобучению и самообучению, профессиональной мобильности. ФГОС ВПО по направлению подготовки будущих врачей обеспечивает внедрение новых образовательных технологий и методов в учебный процесс, способствующих формированию и развитию общекультурных и профессиональных компетенций. Использование активных методов обучения с применением компьютерных средств на кафедре анатомии человека Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета осуществляется с 2003 года. На практических занятиях студенты знакомятся со специализированным обучающим и научным программным обеспечением «VOXEL MAN: 3D Navigator», созданным в Институте меди-

цинской информатики (Германия). Компьютерные модели представляют собой объемную трехмерную реконструкцию (воксельное представление) анатомических объектов и структур математическими методами, позволяют создать у студентов систематическое представление о строении организма человека за счет точного и наглядного представления анатомической информации. Весь материал сопровождается рентгенограммами, добавлена международная анатомическая терминология. Прикладные программы используются в учебном процессе для самостоятельной работы студентов по изучению разделов морфологической и функциональной анатомии человека; самоконтроля и коррекции усвоения учебного материала.

В компьютерном классе установлены следующие программы [3].

- VOXEL-MAN 3D-Navigator: Brain and Skull. Материал представлен в виде разделов: Мозг, Череп, Артерии и вены; дано общее виртуальное представление головы.
- VOXEL-MAN 3D-Navigator: Inner Organs. Анатомия, рентгеноанатомия и компьютерная томография — основные разделы программы.
- VOXEL-MAN 3D-Navigator: Upper Limb. В главном меню программы выделены разделы: Рука и Кисть, их рентгеноанатомия.

¹ Федеральный справочник. Том 12. Часть 1-9.pdf. Доступен по <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderzhanie/Tom%2012/1-9.pdf> (дата обращения 30.03.2014)

С 2010 года в учебном процессе впервые стали использоваться элементы дистанционного обучения, ежегодно кафедра подключается к электронному атласу анатомии человека «Primal Pictures Premier» [11]. Анатомический портал является ценным дополнением к традиционным методам обучения. Представление тела в Primal Pictures является уникальным, поскольку его точность и детализация происходит от подлинных данных медицинского сканирования, которые были интерпретированы командой анатомов, а затем переведены в трехмерные изображения экспертной группой специалистов по компьютерной графике. Первоначально был разработан целый ряд визуальных анатомических объектов, которые затем используются в трехмерных анимациях, позволяющих демонстрировать функции биомеханики и хирургических процедур. Основные трехмерные анатомические объекты дополняются клиническим видео и текстом, написанным ведущими медицинскими специалистами мира. Специализированное прикладное программное обеспечение позволяет отображать до 24 слоев анатомических структур для углубленных анатомических исследований. Весь интерактивный ресурс состоит из более 20 учебных и методических модулей, охватывающих основные области анатомии человека. Все модули разделяются на основные и специализированные. Перечислим основные модули:

- *Систематическая анатомия* (Systemic Anatomy) — включает отдельные системы организма [5, 4].
- *Функциональная анатомия* (Functional Anatomy) — отображает биомеханику движений человека, мультипликационные клипы иллюстрируют мышечную деятельность в формате 3D [2].
- *Региональная анатомия* (Regional Anatomy) — содержит мультипликационные клипы, слайды, рентгенограммы, видеоклипы в соответствии с частями тела человека.
- *Анатомия головы и шеи в стоматологии* (3D Real-time Dentistry) — включает более 100 трехмерных изображений головы, шеи, лица, полости рта и носа, зубочелюстной системы, отдельных зубов в формате 3D и поперечном разрезе, нервов, гортани, глотки, пазух, глаза, головного мозга.
- *Интерактивная анатомия* (Primal Interactive Human) — сочетает в себе четкий, подробный атлас анатомии человека с возможностью взаимодействия в режиме реального времени с моделью выбранной анатомической структуры в трехмерном пространстве в соответствии с гранями куба. Компьютерная модель вращается во всех плоскостях, позволяет увеличивать выбранный анатомический объект, конструировать индиви-

дуальную анатомическую структуру, просматривать рентгенограммы, добавлять и вычитать анатомические слои.

- *Сравнение для педиатров: трехмерные модели головы и шеи взрослого и подростка* (3D Head: Pediatric Comparisons) — отображает основные различия между строением у взрослого, подростка и ребенка (включены гортань, глотка и язык).
 - *Радиология грудной клетки и туловища* (Radiology: Thorax, Trunk) — содержит тысячи изображений грудной клетки, брюшной полости и таза, позволяющих интерпретировать анатомические поперечные разрезы, компьютерную и магнитно-резонансную томографии.
 - *Хирургия* (Surgery) — описывает хирургические процедуры и пост-хирургическую реабилитацию (хирургия колена, подмышечной области, стопы; основы артропластики коленного и тазобедренного сустава).
 - *Голова: основы нейроанатомии в формате 3D* (3D Head: basic Neuroanatomy) — представляет трехмерные изображения головы, шеи, лица, уха и прилегающих областей тела в контексте нейроанатомии.
 - *Спортивные травмы* (Sports Injuries Series) — освещает чаще всего встречающиеся травмы колена, стопы, плеча.
- К специализированным модулям относятся:
- *Акупунктура* (Acupuncture) — трехмерные модели 88 наиболее часто применяемых точек акупунктуры и способ их иглоукалывания.
 - *Фасциальная система* (Anatomy Trains — Second Edition) — мускулатура в трехмерном формате. Уникальная карта мышечно-фасциальных цепей, представляющая ход фасциальных лент и мышечно-фасциальных меридиан.
 - *Терапия руки* (Hand Therapy) — модели руки и предплечья, информация о терапевтических процедурах, патологиях, а также видеоклипы.
 - *Хиропрактика* (3D Anatomy for Chiropractic) — анатомия позвоночника и хиропрактическое обследование, дополнительно включает информацию по диагностике, лечению, мануальным процедурам и коррективке.
 - *Пилатес* (Pilates) — включает костную, мышечную и дыхательную системы, кроме того, включены анатомические структуры, участвующие в упражнениях.

Доступ к отдельным модулям позволяет изучать конкретные области тела, профессиональное функционирование или медицинские особенности. Компьютерные модели визуализации медицинской информации точно иллюстрируют анатомические функции, биомеханику и движение, а также спосо-

бы лечения и хирургические операции. В результате, по материалам анатомического портала, можно выделить информационные и компьютерные технологии, которые помогут расширить традиционные способы обучения анатомии человека на практических занятиях и во время самостоятельной работы студентов. Доступ к анатомическому portalу предоставляется через сеть Интернет в режиме online по IP-адресу компьютеров.

По отзывам пользователей анатомического портала можно составить краткий обзор использования ресурса. Так, в медицинском университете г. Бристоль (Великобритания) анатомию изучают в течение первых двух лет подготовки. Студенты занимаются в малых группах, обязательно проверяются практические навыки. На всех занятиях демонстрируются компьютерные модели Primal Pictures, для этого был введен курс компьютерного обучения анатомии человека, который является дополнением к традиционным методам обучения. Студентам рекомендуется использовать компьютерные модели анатомического портала для исследовательской работы. Например, студенты создают интерактивные электронные учебники по теме занятия на основании материалов анатомического портала Primal Pictures. Для создания электронного учебника используются текстовые блоки и векторные изображения компьютерных моделей анатомического портала. Преподаватели оценивают эти работы и номинируют на премию Бристольского Университета «Инновационное электронное обучение». Качественно созданный интерактивный электронный учебник получает признание, как от своих сверстников, так и от преподавателей. В дальнейшем, полученные знания, умения и опыт очень помогают студентам в изучении клинических дисциплин. Преподаватели Королевского колледжа хирургов (Великобритания) считают, что необходимо перестроить все учебно-методические комплексы подготовки хирургов и добавить материалы по применению компьютерных и информационных технологий.

Подключение к анатомическому portalу позволяет решить несколько задач: во-первых, повысить уровень знаний. Для этого используют трехмерные изображения Primal Pictures совместно с диагностическими, такими как рентгенограмма, изображения магнито-резонансной томографии и компьютерной томографии. Компьютерные модели помогают в понимании функциональной анатомии, обсуждаются на семинарах и в группах, помогают в объяснении нового материала на лекциях (Гектор Лопес, MD, Джефферсон Медицинский Колледж, Филадельфия). Во-вторых, для повышения уровня остаточных знаний по анатомии человека. После сдачи

экзамена по анатомии человека всегда можно легко поддерживать определенный уровень знаний и навыков по дисциплине.

В настоящее время к ресурсу подключены: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Башкирский медицинский университет, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Амосова, Сибирский медицинский университет (г. Томск). Анатомический атлас Primal Pictures был удостоен Премии Королевы Великобритании в номинации «Инновационное предприятие 2012 года» за самое полное и медицински точное воспроизведение интерактивной 3D-модели анатомии человека. «Мы глубоко признательны Ее Величеству Королеве Елизавете за оказанную честь и оценку наших 20-летних усилий по созданию и совершенствованию точной с медицинской точки зрения 3D-модели анатомии человека», сказал Питер Аллан, генеральный директор Primal Pictures. «Наши 3D изображения анатомии представляют собой первый серьезный сдвиг в анатомических ресурсах с того момента, как Везалий зарисовал точные вскрытия 500 лет назад. Сегодня мы можем предоставить студентам и медицинским практикам совершенно новый способ просмотра, позволяющий понимать и практически взаимодействовать с каждым элементом человеческого тела». Ранее Британская Медицинская Ассоциация наградила один из разделов 3D Атласа анатомии и физиологии человека Primal Pictures — Анатомия и физиология Online — премией в номинации «Лучший цифровой Online ресурс». Сегодня 3D Атлас анатомии и физиологии человека Primal Pictures используют более чем 500 тысяч студентов и 70 000 преподавателей из более 700 университетов мира [7].

Педиатрическому медицинскому университету стала доступна библиотека ClinicalKey (Elsevier), которая предоставляет возможность преподавателем и студентам просматривать иллюстрации из книг и журналов в режиме online, а также отобрать и сохранить в личном кабинете. В дальнейшем, возможен экспорт выбранных материалов в программу презентаций MS Power Point со всей необходимой библиографической информацией. Для удобства пользователей библиотеки и более быстрого поиска необходимой информации, перечень учебников и атласов по анатомии человека был выделен в отдельный блог.² Книги известных авторов, такие как Atlas of Human Anatomy (Netter, Frank H.), Netter's Concise Radiologic Anatomy (Weber, Edward C.), Netter's

² Clinical Key: Human anatomy / Textbooks & Atlases. 2013. доступно: <http://testwdr.blogspot.ru/2013/06/human-anatomy-textbooks-atlases.html> (дата обращения 30.03.2014)

Clinical Anatomy (Hansen, John T.), Atlas of Clinical Gross Anatomy (Moses, Kenneth Prakash), Gray's Anatomy for Students (Drake, Richard L.), Gray's Basic Anatomy (Drake, Richard L.), McMinn's Clinical Atlas of Human Anatomy (Abrahams, Peter H.), Human Anatomy: Color Atlas and Textbook (Gosling, J. A.), McMinn's Color Atlas of Foot and Ankle Anatomy (Logan, Bari M.), McMinn's Color Atlas of Head and Neck Anatomy (Logan, Bari M.), CRASH COURSE: Anatomy (Granger, Noelle A.), стали доступны с компьютеров сети Университета и домашних компьютеров, для входа в библиотеку необходим личный логин и пароль.

В электронной библиотеке (электронные книги журналы) Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета выложены все учебно-методические пособия кафедры анатомии человека. Тестовый компьютерный контроль, который осуществляется на кафедре с 2004 года, поддержан электронным представлением тестовых заданий «Анатомия человека в тестах» под редакцией Карелиной Н.Р. В режиме online студенты могут подготовиться к тестированию по изучаемым ключевым темам практических занятий и в компьютерном классе пройти контрольное тестирование. Для более полного поиска электронных изданий следует воспользоваться следующим алгоритмом: 1) установить год выпуска — 2012; 2) выбрать ключевое поле поиска информации — автор; 3) набрать фамилию заведующего кафедрой анатомии человека — Карелина Наталья Рафаиловна. После выполнения алгоритма на экране монитора появится весь перечень работ автора в электронном виде, в том числе и все электронные издания тестовых заданий. Остается только выбрать необходимую ссылку и перейти в виртуальный кабинет чтения. Электронная библиотека [8] доступна с любых компьютеров и планшетов, для входа в библиотеку нет никаких ограничений.

В марте месяце 2014 года на кафедре анатомии человека проходил семинар, на котором московская фирма «ХОПЕР» представила мобильный специализированный аппаратно-программный комплекс. Комплекс был создан после анализа зарубежного и российского опыта организации процесса обучения с использованием электронных образовательных ресурсов для российских медицинских образовательных учреждений. В состав комплекса входит тележка на колесах, оснащенная полным комплектом оборудования для передачи стереоизображения и звука (компьютер, 3D проектор, 3D стерео очки, усилитель и колонки фирмы «ХОПЕР», микшерный пульт и микрофоны). Стереоизображения проецируются на стационарный или мобильный экра-

ны, интерактивную или маркерную доски, светлую стену или любой светлый материал. Программное обеспечение включает стереофонические видеосюжеты, виртуальные лабораторные работы и интерактивные компьютерные трехмерные модели по дисциплинам анатомия, химия, микробиология, вирусология.

Анатомия человека представлена специализированным программным обеспечением Cyber-AnatomyMedVR фирмы Cyber-Anatomy Corp [9]. На сегодняшний день существуют две версии программы Cyber-Anatomy 3D™ server и Cyber-Anatomy 3D VR™, которые отличаются способом применения (сетевая или локальная) и цифровым представлением звука (моно или стерео). В состав программы входят компьютерные модели как тела мужчины, так и женщины. Для визуализации использовались более 25 000 снимков сечений мужского тела из Американского Национального института здоровья, более 750 снимков компьютерной и магнитно-резонансной томографии, свыше 120 высококачественных иллюстраций из «Анатомии Грея». На созданных трехмерных компьютерных моделях (около 4300), обозначены анатомические объекты и структуры (свыше 13 000) в соответствии с Международной анатомической терминологией. Программа включает возможность организации поиска по анатомическим терминам. Издательство образовательной литературы «Elsevier» выпустило интерактивную версию программы под названием Netter's 3D Interactive Anatomy [10]. Этот продукт был награжден несколькими наградами, был одобрен ведущими медицинскими университетами, включая Гарвард, Корнелл, Стэнфорд и Университет Чикаго.

Виртуальные средства обучения позволяют проводить интегрированные занятия по анатомии и информатике, оптимизировать учебный процесс. В своей работе на соискание ученой степени доктора педагогических наук Р.Р. Фокин [6] проанализировал методы современной информатики (теория открытых систем, объектно-ориентированный подход, системная интеграция) и их роль в обеспечении развития информатики и методики обучения. С этой точки зрения, при обучении информатике целесообразно преобразовать существующие методы, формы и средства обучения в открытые системы обучения, которые характеризуются расширяемостью, мобильностью, открытым интерфейсом и дружелюбностью. Применение многоуровневой иерархии на основе теории открытых систем при условии адаптации ее к педагогике позволит развивать методики обучения информатике, на основе которых возможно построение различных моделей

обучения. Обучение и работа в таких системах будет способствовать становлению мастерства и развитию профессиональной компетентности.

В настоящее время разработаны календарно-тематические планы хода практического занятия с использованием активного метода обучения — имитационного моделирования ко всем учебным темам дисциплины «Анатомия», перечень технологий, которые осваивают студенты, и контрольно-измерительные материалы. Междисциплинарный подход позволяет создать индивидуальный образовательный маршрут освоения учебного материала, использовать информационные и компьютерные технологии во время самостоятельной подготовки студентов. Модель обучения доступна для изменения и корректирования с учетом развития современной компьютерной техники и появлением новых компьютерных моделей визуализации медицинской информации.

В соответствии со сказанным, можно говорить об оптимальной форме проведения практических занятий по анатомии человека, включающих анатомическое препарирование и широкие возможности компьютерных технологий [1].

Модель обучения с использованием компьютерных и информационных технологий наряду с традиционными классическими методами обучения позволяет реализовывать личностные возможности студентов и способствует развитию профессиональных компетенций будущих врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никонорова М.Л. Компьютерные модели визуализации медицинской информации в практике изучения дисциплины «Анатомия человека». Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета, серия Гуманитарные и общественные науки. 2013; Выпуск 2 (172): 121–25.
2. Никонорова М.Л., Карелина Н.Р. Использование дистанционного обучения при изучении функциональной анатомии опорно-двигательного аппарата. Материалы научной конференции с международным участием, посвященной 70-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, академика МАИА Александра Кирилловича Косоурова. 20–21 мая 2011 года. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Том XVIII, № 2, изд-во СПбГМУ. СПб.; 2011: 100–1.
3. Никонорова М.Л., Карелина Н.Р. ИТ и компьютерные средства обучения в преподавании анатомии человека. LAP, LAMBER Academic Publishing GmbH & Co. KG. Saarbruecken. 2011.
4. Никонорова М.Л., Пичугин Ю.А., Карелина Н.Р. Компьютерные модели в учебном процессе. Труды международной конференции «Региональная информатика (РИ–2012)». г. Санкт-Петербург. 24–26 октября 2012 г. Санкт-Петербургское Общество информатики, вычислительной техники, систем связи и управления (СПОИСУ). СПб.; 2013: 282–87.
5. Никонорова М.Л., Пичугин Ю.А., Карелина Н.Р. Новые образовательные технологии и оценка статистической надежности обучения студентов. Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2013; N 154: 138–45.
6. Фокин Р.Р. Методология обучения информатики в высшей школе. Автореф. дис... доктор пед. наук. СПб.; 2000.
7. Медицинские электронные ресурсы Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Primal Pictures. 2011. Доступен по: <http://mers.medart.tomsk.ru> (дата обращения 30.03.2014).
8. Электронная библиотека Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Электронный каталог. Доступен по: <http://gpma.ru/structure/library/> (дата обращения 30.03.2014).
9. Cyber-Anatomy Corp. 2014. Available at: <http://cyber-anatomy.com> (accessed 01.04.2014).
10. Netter's 3D Interactive Anatomy. 2014. Available at: <http://www.interactelsevier.com/netter> (accessed 01.04.2014).
11. Primal Pictures. 2013. Available at: <http://www.anatomy.tv> (accessed 30.03.2014).

MEDICAL ELECTRONIC RESOURCES ON PRACTICAL LESSONS ON HUMAN ANATOMY

Nikonorova M. L., Karelina N. R.

◆ **Resume.** For new tasks, in modern conditions must be prepared for lifelong learning, continuous improvement, retraining and self-education, professional mobility. Actuality the ideas contained in this article is to introduce new educational technologies and active learning at the Department of Human Anatomy. Virtual learning tools allow you to add in practical exercises, including anatomical dissection, extensive computer technology and optimize the learning process, contribute to a more depth study of anatomy. Application programs are recommended for independent work of students on the study of morphological and functional sections of human anatomy; self-correction and learning. The experience of resource use Primal Pictures in medical universities. This article describes a real possibility of integrated lessons in Anatomy and Informatics. From the standpoint of Fokine RR, when teaching Informatics advisable to convert your existing methods, forms and means of teaching in open learning

system. Application of multilevel hierarchies based on the theory of open systems subject to adapt it to pedagogy will help develop methods of teaching computer science on the basis of which it is possible to build different models to optimize learning and teaching process. Instruction and work in such systems will promote the rise of and development of professional competency.

◆ **Key words:** virtual learning tools; e-library; Primal Pictures.

REFERENCES

1. Nikonorova M.L. Komp'yuternye modeli vizualizatsii meditsinskoj informatsii v praktike izucheniya dissipliny "Anatomiya cheloveka" [Computer model visualization of medical information in the practice of the discipline of "Human Anatomy"]. Nauchno-tekhnicheskie vedomosti Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo politekhnicheskogo universiteta, seriya Gumanitarnye i obshchestvennye nauki. 2013; vypusk 2 (172): 121–25.
2. Nikonorova M.L., Karelina N.R. Ispol'zovanie distantsionnogo obucheniya pri izuchenii funktsional'noy anatomii oporno-dvigatel'nogo apparata [The use of distance learning in the study of the functional anatomy of the musculoskeletal system]. Materialy nauchnoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy 70-letiyu so dnya rozhdeniya doktora meditsinskikh nauk, professora, akademika MAIA Aleksandra Kirillovicha Kosourova. 20–21 maya 2011 goda. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. akad. I.P. Pavlova. Tom XVIII, N 2, izd-vo SPbGMU. SPb.; 2011: 100–1.
3. Nikonorova M.L., Karelina N.R. IT i komp'yuternye sredstva obucheniya v prepodavanii anatomii cheloveka [It and computer tools in the teaching of human anatomy]. LAP, LAMBER Academic Publishing GmbH&Co. KG. Saarbruecken. 2011.
4. Nikonorova M.L., Pichugin Yu.A., Karelina N.R. Komp'yuternye modeli v uchebnom protsesse [Computer models in the learning process]. Trudy mezhdunarodnoy konferentsii «Regional'naya informatika (RI–2012)». g. Sankt-Peterburg. 24–26 oktyabrya 2012 g. Sankt-Peterburgskoe Obshchestvo informatiki, vychislitel'noy tekhniki, sistem svyazi i upravleniya (SPOISU). SPb.; 2013: 282–87.
5. Nikonorova M.L., Pichugin Yu.A., Karelina N.R. Novye obrazovatel'nye tekhnologii i otsenka statisticheskoy nadezhnosti obucheniya studentov [New educational technologies and the assessment of the statistical reliability of student learning]. Izvestiya Rossiyskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gertsena. 2013; N 154: 138–45.
6. Fokin R.R. Metodologiya obucheniya informatiki v vysshey shkole [The methodology of teaching computer science in high school]. Avtoref. dis... doktor ped. nauk. SPb.; 2000.
7. Meditsinskie elektronnye resursy Sibirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta (Tomsk). Primal Pictures. 2011. Available in: <http://mers.medart.tomsk.ru> (accessed 30.03.2014).
8. Elektronnaya biblioteka Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo pediatricheskogo meditsinskogo universiteta. Elektronnyy katalog. Available in: <http://gpma.ru/structure/library/> (accessed 30.03.2014).
9. Cyber–Anatomy Corp. 2014. Available at: <http://cyber-anatomy.com> (accessed 01.04.2014).
10. Netter's 3D Interactive Anatomy. 2014. Available at: <http://www.interactelsevier.com/netter> (accessed 01.04.2014).
11. Primal Pictures. 2013. Available at: <http://www.anatomy.tv> (accessed 30.03.2014).

◆ Информация об авторах

Никонорова Маргарита Леонидовна — заведующая кабинетом, кафедра анатомии человека. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: spma-anatomy@yandex.ru.

Nikonorova Margarita Leonidovna — Head, Computer room, Department of Human Anatomy. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: spma-anatomy@yandex.ru.

Карелина Наталья Рафаиловна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой 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.

Karelina Natal'ya Rafailovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Dept. of Human Anatomy, Department of Human Anatomy. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: karelina_nr@gpma.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).

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 ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор под-

тверждает 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 её 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>.

2. Резюме (Summary) (1500–2000 знаков\$ 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, индексирую-

щих 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. Объём текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объёмом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

3. 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 ещё отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

4. 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 приставном 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.

Кирюшенков 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 resonance. 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 (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. Если в списке есть ссылки на 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 специальное 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.: Sovremennye 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 algoritmnakhozhdeniya 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 vnutritrobnoy 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 (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.

Объём рукописей.

Объём 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. Объём 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 — сокращённый заголовок и ну-

мерацию страниц, для помещения вверх или вниз 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 расчёте 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. Сайт журнала: <http://pediatr.gpma.ru>.

КВИТАНЦИЯ СБЕРБАНКА ДЛЯ ОПЛАТЫ ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ «ПЕДИАТР»

Извещение	ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л»	
	Северо-Западный банк ОАО «Сбербанк России»	
	г. Санкт-Петербург	
	Р/с 40702810855240160863	
	К/с 30101810500000000653	
	БИК 044030653 КПП 780601001	
	Платательщик	
	Адрес с индексом и телефоном	
	Назначение платежа	Сумма
	Кассир	Ф. И. О.
Подпись плательщика		
Квитанция	ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л»	
	Северо-Западный банк ОАО «Сбербанк России»	
	г. Санкт-Петербург	
	Р/с 40702810855240160863	
	К/с 30101810500000000653	
	БИК 044030653 КПП 780601001	
	Платательщик	
	Адрес с индексом и телефоном	
	Назначение платежа	Сумма
	Кассир	Ф. И. О.
Подпись плательщика		

ПРАВИЛА ЗАПОЛНЕНИЯ КВИТАНЦИИ

- 1. В графе **Адрес с индексом и телефоном** указываются *Почтовый индекс, адрес по которому Вы хотите получить издания и контактный телефон.*
- 2. В графе **Ф.И.О.** указываются *Ваша фамилия, имя и отчество.*
- 3. В графе **Подпись плательщика** — *Ваша подпись.*
- 4. В графе **Назначение платежа** дописать период подписки
- 5. В графе **Сумма** указать стоимость подписки (стоимость полугодовой подписки, 2 номера — 350 рублей)

После оплаты, пожалуйста, сообщите о ней в редакцию.

ЕСЛИ У ВАС ВОЗНИКЛИ КАКИЕ-ЛИБО ВОПРОСЫ, МЫ БУДЕМ РАДЫ ОТВЕТИТЬ НА НИХ

**по телефону: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru;
по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Авто́вская, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»**

Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. И. Гордеев

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ
У ДЕТЕЙ:
пособие для врачей**

СПб.: Изд-во Н-Л, 2014. 976 с.

Твердый переплет, 138 рисунков, 389 таблиц

ISBN 978-5-94869-164-0

В пособии изложены современные принципы интенсивной терапии критических состояний у детей, которые могут использоваться в стационарах любого уровня, независимо от степени оснащенности. Издание предназначено для педиатров, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, клинических интернов и ординаторов.

Розничная цена в издательстве 800 р.

Оглавление

- Глава 1. Анатомо-физиологические особенности детского возраста
- Глава 2. Обследование ребенка в критическом состоянии
- Глава 4. Управление сердечным выбросом при критических состояниях у детей
- Глава 3. Сердечно-легочная реанимация
- Глава 5. Респираторная поддержка
- Глава 6. Антимикробная и иммуномодулирующая терапия
- Глава 7. Нутритивная поддержка при критических состояниях
- Глава 8. Анальгезия и седация
- Глава 9. Интенсивная терапия церебральной недостаточности
- Глава 10. Интенсивная терапия дыхательной недостаточности
- Глава 11. Интенсивная терапия недостаточности кровообращения
- Глава 12. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности
- Глава 13. Интенсивная терапия метаболических нарушений
- Глава 14. Интенсивная терапия нарушений гемостаза
- Глава 15. Интенсивная терапия отравлений у детей
- Глава 16. Интенсивная терапия ожоговой травмы
- Глава 17. Интенсивная терапия сепсиса
- Глава 18. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний
- Глава 19. Интенсивная терапия критических состояний неонатального периода
- Глава 20. Врачебные манипуляции в педиатрическом ОРИТ
- Приложения

Полный список изданий можно запросить в издательстве.

ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ ПРОСИМ ОБРАЩАТЬСЯ В ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л»

по телефону: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru;

по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»