

2013

ТОМ IV

Выпуск 1

Рецензируемый
научно-практический журнал

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 № ФС77-41678 от 13 августа 2010 г.

**Проект реализован при
финансовой поддержке
Комитета по науке и высшей
школе Правительства
Санкт-Петербурга**

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)

Донченко Е. А. (верстка)

Думова Е. Н. (корректор)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел/факс: (812) 784-97-51;

e-mail: nl@n-l.ru

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17.

Тираж 700 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 153.

Подписано в печать 29.05.2013.

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Г. А. Янус, Е. Н. Суспицын, М. Ю. Дорофеева, Е. Н. Имянитов
Молекулярная диагностика туберозного склероза 3

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е. А. Корниенко, С. С. Кубалова, М. А. Дмитриенко,
И. Э. Джагацпанян
Клиническое применение водородного дыхательного теста
в диагностике лактазной недостаточности синдрома избыточного
бактериального роста у детей раннего возраста 9
- О. А. Конилова, О. В. Дискаленко
Функциональные исходы IVб и V стадии ретинопатии недоношенных 16
- З. И. Пирогова
Оптимизация профилактики и коррекции дисбиозов у детей
с заболеваниями желудочно-кишечного тракта 21
- Г. А. Суслова, С. Н. Львов, Д. А. Земляной
Особенности состояния здоровья и физического развития школьников
Санкт-Петербурга 26
- Т. Н. Никитина
Некоторые особенности этапного лечения катаракты
в детском возрасте 33
- Д. А. Закирходжаева
Эффективность хирургического лечения травматических катаракт
с одномоментной имплантацией интраокулярной линзы у детей 37
- А. Е. Друй, Г. А. Цаур, Е. В. Шорилов, Л. И. Савельев,
С. В. Цвиренко, Л. Г. Фечина
Прогностическое значение амплификации гена *MYCN*, делеции
короткого плеча хромосомы 1 и делеции длинного плеча
хромосомы 11 у пациентов с нейробластомой 41
- Е. М. Бит-Сава, М. Б. Белогурова, Р. М. Ахмедов, М. А. Моногарова
Методы реконструктивно-пластических операций у больных
раком молочной железы 49
- Л. П. Прозорная, В. В. Бржеский
Сравнительная эффективность применения препаратов «искусственной
слезы» у пациентов с синдромом «сухого глаза» на фоне хронического
блефарита 53
- А. З. Тошпулатова
Особенности клинических проявлений синдрома марфана у детей
и сложности хирургического лечения люксации хрусталика 58
- С. В. Минаев, И. Н. Герасименко, Н. И. Быков
Повышение эффективности лечения эхинококкоза печени
в детской хирургической практике 62

<i>Л. В. Колотилова, В. Е. Павлов</i> Особенности респираторной поддержки во время анестезии эндоларингеальных вмешательств	65
<i>К. В. Павелец, А. А. Кашинцев, Н. Ю. Коханенко, Е. Н. Имянитов</i> Оценка эффективности методов диссекции при панкреатодуоденальной резекции	71
<i>Н. В. Хайцев, А. Г. Васильев, А. П. Трашков</i> Влияние предварительной акклиматизации к гипоксии на уровень напряжения кислорода в опухоли при острой гипоксии различного типа	74
<i>К. И. Пшеничная, О. Г. Головина, Е. В. Люгаев</i> Особенности геморрагического синдрома у детей с приобретенными и врожденными нарушениями фактора Виллебранда	78
<i>Ю. И. Сидорова, М. П. Билецкая</i> Психологические особенности пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II степени	86
<i>Д. Д. Исаев, Д. И. Субкевич</i> Факторы, связанные с сексуально-эротической удовлетворенностью женщин	89
<i>Е. К. Майорова</i> Заболеваемость как важнейший показатель здоровья	92

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>Д. О. Маркова, М. О. Ревна, Р. А. Насыров</i> Цитомегаловирусная инфекция у больных с воспалительными заболеваниями кишечника	95
<i>Н. Ф. Прийма, В. В. Попов, И. А. Комолкин, А. П. Афанасьев</i> Аневризма аорты у пациента с синдромом Марфана	100

◆ ПСИХОЛОГИЯ И ПЕДАГОГИКА

<i>А. Л. Меньщикова</i> Роль эгоцентризма в формировании центрации и децентрации личности врача	109
---	-----

◆ ОБЗОРЫ

<i>В. Н. Горбунова</i> Молекулярная генетика — путь к индивидуальной персонализированной медицине	115
---	-----

◆ ЛЕКЦИЯ

<i>А. В. Бабищев</i> Роль эндотелия в механизмах гемостаза	122
---	-----

<i>Т. М. Чернова, В. Н. Тимченко</i> Особенности вакцинациопрофилактики детей с ВИЧ-инфекцией	128
--	-----

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов	134
---------------------------	-----

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 и РАМН д. м. н., профессор А. А. Баранов чл.-корр. РАМН, д. м. н., профессор Л. С. Намазова-Баранова д. м. н., профессор Л. В. Эрман д. м. н., профессор В. Г. Часных 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. п. н., профессор В. А. Аверин д. м. н., профессор В. В. Бржеский д. м. н., профессор Э. И. Валькович д. м. н., профессор С. Н. Гайдуков д. м. н., профессор В. И. Гордеев д. м. н., профессор И. А. Горланов к. м. н., доцент С. В. Гречаный профессор Алексей Гром (A. Grom), США д. м. н., профессор В. И. Гузева д. м. н., профессор Ю. А. Гуркин д. м. н., профессор Л. А. Данилова профессор Питер Зауер (Piter J. J. Sauer), Нидерланды д. м. н., профессор Н. Р. Карелина к. м. н., доцент А. Г. Климов д. м. н., профессор А. М. Королюк д. м. н., профессор Ю. В. Лобзин д. м. н., профессор М. Э. Лозовская д. м. н., профессор С. А. Лытаев д. м. н., профессор В. Г. Мазур д. м. н., профессор Г. Л. Микиртичан д. м. н., профессор И. Б. Михайлов д. м. н., профессор Ю. В. Наточин профессор Сергей Нехай (S. Nekhai), США д. м. н., профессор А. Б. Пальчик д. м. н., профессор Е. В. Синельникова д. м. н., профессор Г. А. Суслова д. м. н., профессор Л. В. Тыртова д. м. н., профессор Э. А. Цветков д. м. н., профессор В. К. Юрьев профессор Бистони Ф. , (Италия)
--



© Г.А. Янус^{1,2}, Е.Н. Суспицын^{1,2},
М.Ю. Дорофеева³,
Е.Н. Имянитов^{1,2}

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

Минздрава России

²НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
(С.-Петербург)

³ФГБУ «Московский НИИ педиатрии
и детской хирургии» Минздрава России

Резюме. Туберозный склероз — наследственное заболевание из группы фактоматозов, характеризующееся образованием множественных гамартом головного мозга, глаз, кожи и внутренних органов. Основой диагностики туберозного склероза является выявление мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*. В статье представлено описание клинического случая и применения молекулярно-генетических методов для подтверждения клинического диагноза.

Ключевые слова: туберозный склероз; молекулярная диагностика; секвенирование.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

Диагностика и лечение редких (орфанных) заболеваний представляет огромные трудности. По определению, низкая частота какой-либо патологии является индикатором того, что большинство врачей никогда с ней не сталкивались; это приводит к тому, что многие необычные синдромы долго остаются нераспознанными, несмотря на привлечение самых опытных специалистов. Даже если у доктора возникает правильная гипотеза в отношении диагноза, добыть подтверждающие сведения зачастую очень нелегко: большинство диагностических учреждений ограничивают спектр своих услуг лишь стандартными ситуациями и не хотят (или действительно не могут ввиду объективных ограничений) тратить несопоставимые по размеру ресурсы на анализ единичных уникальных случаев. И наконец, разработка методов лечения редких заболеваний также сталкивается с трудностями критического характера: низкая встречаемость орфанных патологий делает невозможным проведение масштабных клинических испытаний, а создаваемые фармацевтическими компаниями препараты имеют низкие шансы на окупаемость ввиду ограниченного размера рынка. Все перечисленные факторы требуют выделения редких заболеваний в отдельную, весьма специфическую категорию нозологических единиц [4]. Одним из типичных примеров редких заболеваний является туберозный склероз.

Туберозный склероз — наследственное заболевание из группы фактоматозов, характеризующееся образованием множественных гамартом головного мозга, глаз, кожи и внутренних органов. Развитие болезни связано с мутациями в генах *TSC1* и *TSC2* [3, 17]. Характерен аутосомно-доминантный тип наследования, однако в большинстве случаев мутации возникают *de novo*, то есть семейный анамнез пациента негативен в отношении туберозного склероза.

Белковые продукты генов *TSC1* и *TSC2*, гамартин и туберин, образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1) сигнальный каскад. mTORC1 является ключевым связующим звеном между уровнем клеточного метаболизма и пролиферацией. Он активируется в ответ на поступление питательных веществ и факторов роста и регулирует ряд клеточных функций, таких как трансляция, транскрипция и аутофагия. Гиперактивация каскада mTORC1, ведущая к усилению клеточной пролиферации, считается важным условием злокачественной трансформации. В клетках с мутацией *TSC1* или *TSC2* данный сигнальный путь постоянно «включен». Таким образом, гены *TSC1* и *TSC2* в норме выполняют роль опухолевых супрессоров.

Развитие гамартом у больных туберозным склерозом происходит по тем же механизмам, что и образование наследственных форм злокачественных опухолей. Одна из мутаций в гене *TSC1/TSC2* уже

УДК: 616-056.7-004

содержится во всех клетках организма. В клетке-родоначальнице опухолевого клона происходит инактивация второго, незатронутого наследственной мутацией, аллеля. [1, 18, 19]. В некоторых случаях соматической инактивации второго аллеля не требуется — опухоль, видимо, развивается благодаря гаплонедостаточности [11].

Клиническая картина туберозного склероза была описана еще в конце XIX века французским неврологом Бурневиллем и английским дерматологом Принглом. К минимальным диагностическим признакам заболевания относятся: судороги, умственная отсталость и ангиофибромы лица («триада Фогта»). Длительное время считалось, что болезнь встречается весьма редко, однако на протяжении последних десятилетий можно отметить тенденцию к постепенному увеличению числа случаев туберозного склероза. Это связано с улучшением диагностических возможностей (особенно с появлением ДНК-диагностики), уточнением диагностических критериев, а также возросшей осведомленностью врачей о данной патологии. В настоящее время считается, что туберозный склероз возникает у 1:6000 новорожденных; частота в популяции составляет приблизительно 1:10 000 [5, 6, 10].

При выраженных клинических проявлениях диагностика туберозного склероза не вызывает значительных сложностей. В то же время относительно распространены стертые формы, распознаваемые далеко не всегда. Так, в одном из ис-

следований у 6% больных туберозным склерозом не было обнаружено ни одного признака из «триады Фогта» [14]. В другом сообщении отмечалось, что до 12% пациентов удается диагностировать лишь во взрослом возрасте, например, после рождения у них больных детей. При этом ретроспективное исследование показало, что у ряда пациентов присутствовали (и были пропущены) признаки, указывавшие на возможный диагноз туберозного склероза [15]. К объективным трудностям при постановке диагноза по клиническим проявлениям следует отнести заметную динамику последних. Так, рабдомиомы сердца у таких больных чаще всего врожденные и спонтанно регрессируют с возрастом, тогда как ангиофибромы лица обычно начинают появляться лишь в 1–4 года [15]. Итогом накопления и уточнения клинического опыта в отношении диагностики туберозного склероза служат диагностические критерии, сформулированные в 1998 году (табл. 1).

С выявлением генов, мутации которых ответственны за развитие туберозного склероза, а также внедрением в лабораторную практику молекулярно-генетических методов, стала возможной ДНК-диагностика этого заболевания. Отсутствие выраженного «эффекта основателя» (наличия частых мутаций, характерных для конкретной популяции) диктует необходимость трудоемкого анализа всей кодирующей последовательности обоих генов, которая насчитывает 21 экзон для *TSC1*, и 41 экзон

Таблица 1

Диагностические признаки туберозного склероза [12]

Основные («major») признаки
Ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу
Не связанная с травмой околоногтевая или подногтевая фиброма (опухоль Кенена)
Гипопигментные пятна (три и более)
Участок «шагреневой кожи» (соединительнотканый невус)
Множественные узелковые гамартомы сетчатки (например, по типу «тутовой ягоды»)
Туберы коркового вещества мозга
Субэпендимальные узлы
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома
Рабдомиома сердца (единичная или множественная)
Лимфангиолейомиоматоз
Ангиолипома почек
Вспомогательные («minor») критерии
Множественные, случайно распределенные углубления в зубной эмали
Гамартомные полипы прямой кишки (предполагается гистологическое подтверждение)
Костные кисты
Радиальные линии миграции в белом веществе головного мозга (если выявляются туберы, данный признак не должен учитываться отдельно)
Фибромы десен
Гамартомы внутренних органов, исключая почечные (предполагается гистологическое подтверждение)
Беспигментные пятна на сетчатке
Гипопигментные пятна на коже по типу «конфетти»
Множественные кисты почек
Для уверенной постановки клинического диагноза туберозного склероза требуется 2 основных признака или 1 основной и 2 вспомогательных. Вероятный диагноз — 1 основной и 1 вспомогательный признак. Возможный диагноз — 1 основной или 2 или более вспомогательных

для *TSC2*. «Золотым стандартом» выявления мутаций служит прямое секвенирование ДНК. В силу экономических соображений перед секвенированием часто применяют различные методы скрининга (анализ полиморфизма конформации однонитевых фрагментов ДНК, денатурирующий градиентный гель-электрофорез и т. п.).

Согласно данным наиболее масштабного на сегодняшний день исследования [13], мутации гена *TSC2* встречаются примерно в 3 раза чаще, чем *TSC1*. Выявить патогенную мутацию удастся не у всех пациентов: даже если клинический диагноз не вызывает сомнения, около 15% случаев остаётся без молекулярного подтверждения. Возможно, причина такого явления кроется в существовании третьего, пока неидентифицированного гена tuberозного склероза. Некоторые авторы считают, что пациенты без мутаций *TSC1/TSC2* обладают определёнными клиническими особенностями [2]. Примерно в 2% случаев мутация присутствует в мозаичном состоянии, лишь в части клеток пациента. У таких больных клинические проявления обычно менее ярки, а успех молекулярной диагностики не гарантирован. Кроме того, в *TSC1* и *TSC2* встречаются относительно крупные делеции/дупликации, затрагивающие целые экзоны или весь ген. По данным Kozlowski et al. [8], такие мутации встречаются с частотой в 0,5% в *TSC1* и 6% в *TSC2*. Выявление «крупных» повреждений требует применения специальных методик, например, мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (MLPA). Наконец, периодически молекулярно-генетический анализ выявляет нуклеотидные варианты (прежде всего, миссенс-мутации), функциональное значение которых неизвестно.

В ряде случаев крупные делеции и перестройки, затрагивающие регион *TSC2*, могут привести к повреждению расположенного рядом гена *PKD1*, мутации которого ответственны за развитие поликистоза почек взрослого типа. Подобного рода нарушения часто называют «синдромом близлежащего гена» (contiguous gene syndrome). У таких пациентов на фоне клиники tuberозного склероза развивается тяжёлая и рано манифестирующая поликистозная болезнь почек.

Наличие вышеперечисленных сложностей, а также недостаточная оснащённость необходимым оборудованием, приводит к тому, что молекулярная диагностика tuberозного склероза в нашей стране проводится крайне редко. Нами разработан молекулярно-генетический тест, основанный на высокоразрешающем анализе кривых плавления продуктов ПЦР, и направленный на выявление мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДНК выделялась из цельной крови стандартным фенол-хлороформным методом. В качестве метода скрининга на наличие мутаций в кодирующей последовательности генов *TSC1* и *TSC2* использовалась ПЦР с последующим проведением высокоразрешающего анализа кинетики плавления ДНК (HRM-A) на приборе Biorad CFX-96 (Biorad Laboratories, USA). ПЦР-смесь (суммарный объем 20 мкл) содержала 1 мкл раствора кДНК, 0,75 ед. ДНК-полимеразы, 1-кратный ПЦР-буфер (pH 8,3), 2,5 mM MgCl₂, 200 мкМ каждого из нуклеотидтрифосфатов, 0,8 мкл прямого и обратного праймеров (10 пмоль/мкл) и 1 мкл флуоресцентного красителя Eva Green (20X). Реакция начиналась с 10-минутной активации ДНК-полимеразы при 95°C; далее проводилось 50 циклов амплификации (денатурация: 15 с при 95°C; отжиг: 30 с при 60–65°C; элонгация: 30 с при 72°C). Образцы, в которых выявлялись аномалии кривой плавления, подвергались секвенированию ДНК с использованием коммерческих наборов (Beckmann Coulter Inc., USA) согласно инструкциям производителя. Разделение продуктов секвенирования проводилось при помощи прибора для капиллярного электрофореза Beckmann 8000.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для проведения молекулярно-генетического исследования нам были направлены образцы крови больного Б. и его отца. Клинический диагноз tuberозного склероза был поставлен в ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России. Больной поступил в клинику в возрасте 1 года 7 месяцев с жалобами на эпилептические приступы, выраженную задержку психо-речевого и моторного развития. У пробанда (III-1) наблюдались 4 «основных» диагностических признака tuberозного склероза: гипопигментные пятна (более трех), туберы коркового вещества мозга, субэпендимальные узлы и множественные рабдомиомы сердца. Наследственность отягощена: у отца и бабушки по отцовской линии клинически определялись признаки tuberозного склероза (рис. 1).

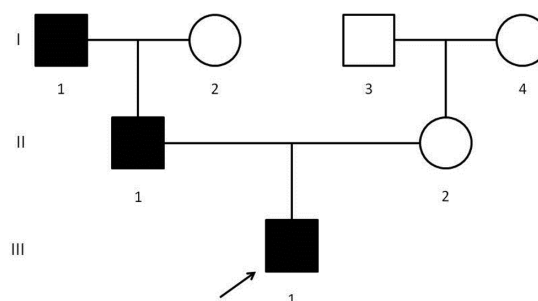


Рис. 1. Родословная больного Б. (III-1)

У отца пробанда (II-1) наблюдались фиброзные бляшки на лбу и других участках тела, ангиофибромы лица, околоногтевые фибромы, гипопигментные пятна на коже (четыре «основных» признака). У деда (I-1) отмечались ангиофибромы лица, околоногтевые фибромы, гипопигментные пятна на коже (три «основных» признака). В результате проведения молекулярно-генетического анализа в образцах крови пробанда Б. и его отца была обнаружена мутация гена *TSC1* с.1525C>T (p.R509X), приводящая к преждевременной термации синтеза гамартина (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженная нами мутация *TSC1* с.1525C>T (p.R509X) неоднократно выявлялась в других исследованиях: например, в международной базе данных по мутациям при tuberозном склерозе приводится 21 случай подобного генного дефекта [9]. Судя по всему, нуклеотид с. 1525 является «горячей точкой» для мутагенеза. Мутация *TSC1* с.1525C>T

(p.R509X) выявлялась в разных географических регионах (Западная Европа, Тайвань, Япония), как в семейных, так и в спорадических случаях.

Какие задачи преследует молекулярная диагностика tuberозного склероза? Во-первых, выявление патогенных мутаций позволяет окончательно подтвердить клинический диагноз. Во-вторых, если молекулярное повреждение, ответственное за развитие болезни в данной семье, уже идентифицировано, можно выявить (или исключить) его наличие у членов семьи больного. Кроме того, появляется возможность проведения пренатальной диагностики. Обнаружение определенной мутации обладает и некоторой прогностической ценностью: как правило, мутации туберина и взаимодействующего с туберином домена гамартина вызывают более тяжелые состояния [13, 16]. Впрочем, ограниченность прогностического значения, к сожалению, демонстрирует и описанный нами случай. Обнаруженная нами мутация *TSC1* лежит за пределами домена, взаимодействующего с туберином, однако проявления

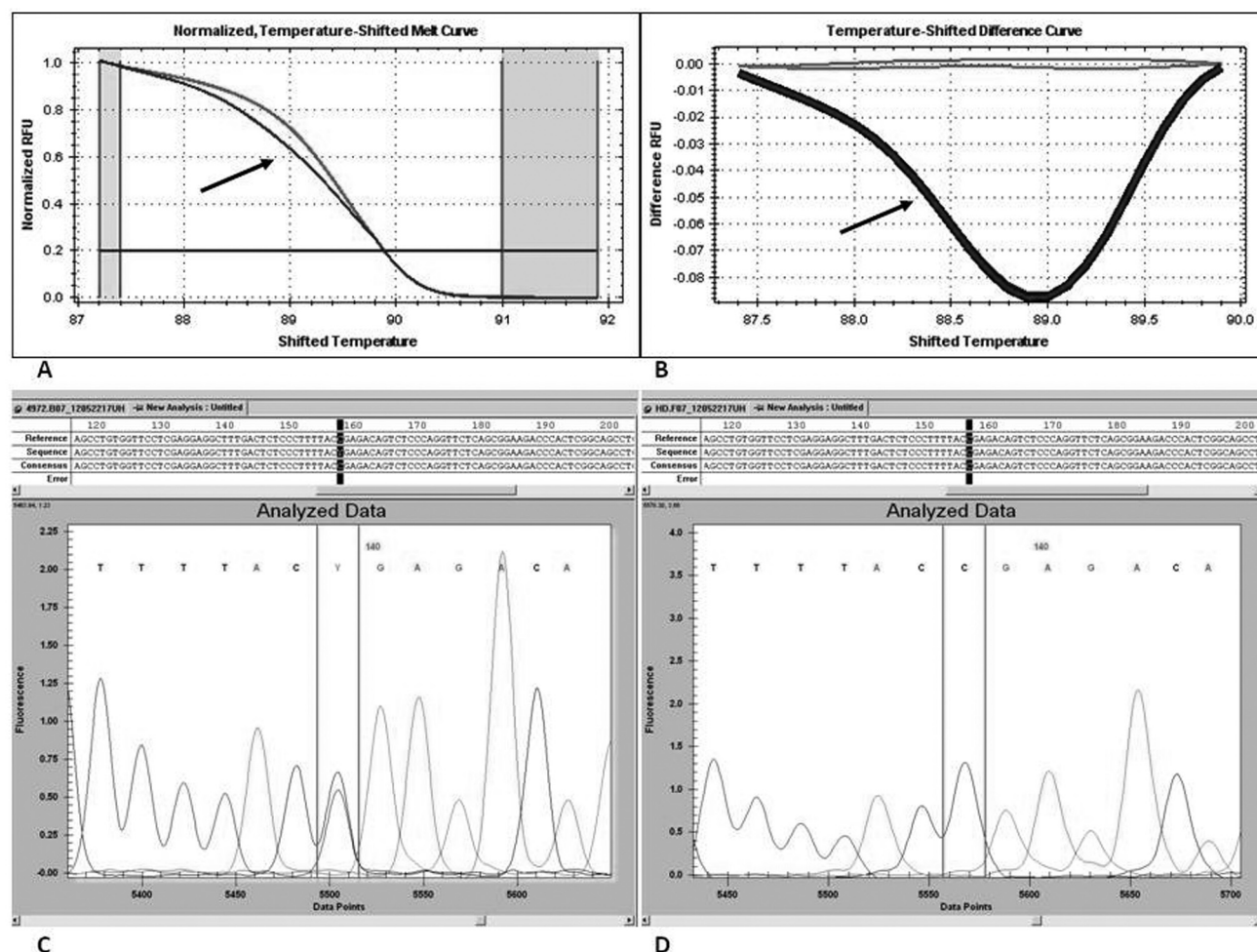


Рис. 2. А, В: Высотный анализ кинетики плавления продуктов ПЦР. Стрелкой отмечена кривая плавления образца с мутацией; С: Мутация *TSC1* с.1525C>T (p.R509X); D: Нормальная нуклеотидная последовательность

болезни у пробанда Б. весьма тяжелы: симптомы заболевания проявились сразу после рождения, и судорожные припадки с большим трудом поддаются консервативной терапии.

Наконец, по-видимому, самым важным в практическом плане представляется использование мутаций *TSC1/TSC2* в качестве предиктивного маркера. В последние годы интенсивно разрабатывается стратегия фармакологической терапии tuberозного склероза ингибиторами белка mTOR. Давно известны препараты, подавляющие активность фермента mTOR, и, следовательно, пролиферацию опухолевых клеток. Прежде всего, это антибиотик рапамицин, впервые выделенный еще в 1975 году. Как показали эксперименты на животных и клеточных культурах, применение рапамицина и его аналогов может функционально заместить дефектный *TSC1/2* и привести к регрессу гамартом, развитие которых связано с неограниченной активацией mTOR. За последние несколько лет проведен целый ряд успешных клинических испытаний по применению аналогов рапамицина для лечения наиболее агрессивных опухолевых проявлений tuberозного склероза: гигантоклеточной астроцитомы, почечной ангиолипомы и легочного лейомиоматоза. Результаты внушают значительный оптимизм, так как помимо весьма частого регресса соответствующих опухолей, нередко наблюдался эффект в отношении снижения частоты эпилептических припадков, уменьшения выраженности корковых туберов, улучшения микроархитектоники белого вещества [7]. В 2012 году FDA (Food And Drug Administration) одобрила применение препарата эверолимус (коммерческое название — афинитор) для лечения гигантоклеточной субэпендимальной астроцитомы и ангиомиолипомы почек у больных tuberозным склерозом. Ведутся клинические испытания по применению рапамицина (сиролимуса) и эверолимуса с целью лечения когнитивных нарушений, аутизма и эпилепсии. Так как в основе данного терапевтического подхода лежит воздействие на патогенез заболевания, в клинические испытания включаются лишь те больные, у которых подтверждено наличие патогенной мутации в *TSC1* или *TSC2*. Именно поэтому молекулярная диагностика tuberозного склероза приобретает большое практическое значение.

Работа поддержана грантом РФФИ 12-04-00535-а

ЛИТЕРАТУРА

1. Au K-S., Williams A.T., Gambello M.J., Northrup H. Molecular Genetic Basis of Tuberous Sclerosis Complex: From Bench to Bedside // *J. Child. Neurol.* — 2004. — Vol. 19 — N.9 — P. 699–709.
2. Camposano S.E., Greenberg E., Kwiatkowski D.J., Thiele E.A. Distinct clinical characteristics of tuberous sclerosis complex patients with no mutation identified // *Ann. Hum. Genet.* — 2009 — Vol. 73 — N. 2 — P. 141–146.
3. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16 // *Cell.* — 1993. — Vol. 75 — N. 7 — P. 1305–1315.
4. Griggs R.C., Batshaw M., Dunkle M. et al. Rare Diseases Clinical Research Network Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions // *Mol. Genet. Metab.* — 2009. — Vol. 96, N.1 — P. 20–26.
5. Hunt A., Lindenbaum R.H. Tuberous sclerosis: a new estimate of prevalence within the Oxford region // *J. Med. Genet.* — 1984. — Vol. 21, N. 4. — P. 272–277.
6. Jóźwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K., Bielicka-Cymerman J. Usefulness of Diagnostic Criteria of Tuberous Sclerosis Complex in Pediatric Patients. // *J. Child Neurol.* — 2000. — Vol. 15, N. 10. — P. 652–659.
7. Kohrman M.H. Emerging treatments in the management of tuberous sclerosis complex // *Pediatr Neurol.* — 2012. — Vol. 46, N. 5 — P. 267–275.
8. Kozłowski P., Roberts P., Dabora S. et al. Identification of 54 large deletions/duplications in *TSC1* and *TSC2* using MLPA, and genotype-phenotype correlations. // *Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 121, N. 3–4. — P. 389–400.
9. Leiden Open Variation Database, *TSC1* (tuberous sclerosis 1) database URL: <http://chromium.liacs.nl/LOVD2/TSC/home.php> (состояние на 29.08.12).
10. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1991. — Vol. 615. — P. 125–127.
11. Qin W., Chan J.A., Vinters H.V. et al. Analysis of TSC cortical tubers by deep sequencing of *TSC1*, *TSC2* and KRAS demonstrates that small second-hit mutations in these genes are rare events // *Brain Pathol.* — 2010. — Vol. 20, N. 6. — P. 1096–1105.
12. Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference: Revised Clinical Diagnostic Criteria // *J. Child Neurol.* — 1998. — Vol. 13, N. 12 — P. 624–628.
13. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M. et al. A Mutational analysis of the *TSC1* and *TSC2* genes in a diagnostic setting: genotype — phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 13, N. 6. — P. 731–741.
14. Schwartz R.A., Fernandez G., Kotulska K., Jóźwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2007. — Vol. 57, N. 2. — P. 189–202.

15. Staley B.A., Vail E.A., Thiele E.A. Tuberous Sclerosis Complex: Diagnostic Challenges, Presenting Symptoms, and Commonly Missed Signs // *Pediatrics*. — 2011. — Vol. 127 — P. 117–125.
16. Van Eeghen A.M., Black M.E., Pulsifer M.B. et al. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2012. Vol. 20 — N. 5 — P. 510–515.
17. Van Slegtenhorst M., de Hoogt R., Hermans C. Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34 // *Science*. — 1997. — Vol. 277, N. 5327. — P. 805–808.
18. Young J., Povey S. The genetic basis of tuberous sclerosis // *Mol. Med. Today*. — 1998. — Vol. 4, N.7. — P. 313–319.
19. Zoncu R., Efeyan A., Sabatini D.M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2011. — Vol. 12, N.1. — P. 21–35.

MOLECULAR DIAGNOSTICS OF TUBEROUS SCLEROSIS

Yanus G.A., Suspitsyn Ye.N., Dorofeyeva M.Yu., Imyanitov Ye.N.

◆ **Resume.** Tuberous sclerosis is a hereditary disease of phakomatoses group, characterized by the development of multiple hamartomas of brain, eyes, skin and visceral organs. Diagnostics of tuberous sclerosis requires identification of pathogenic mutations within *TSC1* or *TSC2* genes. Here we present a description of clinical case of tuberous sclerosis followed by detection of the causative mutation.

◆ **Key words:** tuberous sclerosis; molecular diagnostics; DNA sequencing.

◆ Информация об авторах

Янус Григорий Аркадьевич — клинический ординатор кафедры медицинской генетики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра медицинской генетики. 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 68, лаборатория молекулярной онкологии. E-mail: octavedoctor@yandex.ru.

Суспицын Евгений Николаевич — к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 68, лаборатория молекулярной онкологии. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра медицинской генетики. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com.

Дорофеева Марина Юрьевна — к.м.н., старший научн. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии. ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России. 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. E-mail: mdorofeeva@inbox.ru.

Имянитов Евгений Наумович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 68, лаборатория молекулярной онкологии. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра медицинской генетики. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

Yanus Grigoriy Arkadyevich — resident doctor, Department of Medical Genetics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, N.N. Petrov Institute of Oncology. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, 197758, Russia. E-mail: octavedoctor@yandex.ru.

Suspitsyn Yevgeniy Nikolayevich — MD, PhD, Associate Professor. N.N. Petrov Institute of Oncology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, 197758, Russia. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com.

Dorofeyeva Marina Yuryevna — MD, PhD, Senior Researcher Department of Psychoneurology and Epileptology. Moscow Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery. 2, Tal'domskaya St., Moscow, 125412, Russia. E-mail: mdorofeeva@inbox.ru.

Imyanitov Yevgeniy Naumovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Prof., Head of the Department of Medical Genetics. N.N. Petrov Institute of Oncology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, 197758, Russia. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.



© Е.А. Корниенко¹,
С.С. Кубалова¹,
М.А. Дмитриенко²,
И.Э. Джагацпанян²

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

²ООО «Ассоциация Медицины
и Аналитики», Санкт-Петербург

Резюме. Целью исследования была оценка возможностей водородного дыхательного теста в диагностике лактазной недостаточности (ЛН) и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у детей раннего возраста с функциональными расстройствами (ФР) ЖКТ. У 102 детей от 1 до 6 месяцев с симптоматикой ФР проводился водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактозой, оценка состава фекальной микрофлоры бактериологическим методом и ПЦР в реальном времени, оценка уровня кальпротектина в кале. У 37% детей с ФР установлена лактазная недостаточность (ЛН). У 60% детей с ФР были выявлены признаки СИБР. Уровень кальпротектина у детей с СИБР составил 445 ± 28 мкг/г и 195 ± 27 мкг/г у детей без СИБР. У всех детей с ФР выявлены нарушения микробиоценоза кишечника с увеличением *Cl. difficile*, *St. aureus*. Лактаза Бэби применялась у детей с ЛН; у детей с СИБР — *L. reuteri* в составе детской смеси Нан Комфорт или препарата Рела Лайф, они эффективно устраняли симптомы ФР, наблюдалось снижение уровня кальпротектина и улучшение бактериологических показателей.

Ключевые слова: кишечная микробиота; лактазная недостаточность; синдром избыточного бактериального роста; водородный дыхательный тест; функциональные расстройства; кальпротектин; *L. reuteri*.

УДК: 616.34-008-07

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВОДОРОДНОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА В ДИАГНОСТИКЕ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В настоящее время водородный дыхательный тест (ВДТ) все шире применяется в клинической практике с целью диагностики различных заболеваний тонкой кишки [6, 8]. Некоторые методологические аспекты ВДТ все еще не стандартизированы, поэтому изучение эффективности существующих методик, а также разработка и усовершенствование новых во всем мире продолжается.

Принцип ВДТ основывается на том, что часть водорода, выделяемого при бактериальной ферментации принимаемого субстрата в кишечнике, попадает в кровь и быстро выделяется с выдыхаемым воздухом, где может быть определена количественно [3, 4]. Водород (H_2) образуется в кишечнике вследствие бактериальной ферментации не расщепленных ферментами углеводов [9]. Он может быстро всасываться в кровь и выделяться через легкие, что является логичным обоснованием возможностей ВДТ в диагностике мальабсорбции различных углеводов [11, 13].

Наиболее часто встречающимся вариантом нарушения переваривания углеводов в кишечнике является лактазная недостаточность (ЛН). Она может быть причиной метеоризма, кишечных колик, нарушений стула. В норме лактоза расщепляется кишечным ферментом лактазой-флоризин-гидролазой на глюкозу и галактозу, которые всасываются в кровь из тонкой кишки, но при ЛН молочный сахар не расщепляется и утилизируется микроорганизмами с увеличением продукции газов, преимущественно водорода [1, 2].

«Золотым стандартом» диагностики мальабсорбции лактозы некоторые считают определение активности лактазы в биоптате тощей кишки [14]. Но в связи с малыми размерами биоптата, неравномерное распределение лактазной активности в тонкой кишке может быть причиной недостаточной чувствительности метода. В отличие от исследования лактазной активности в биоптате, ВДТ с нагрузкой лактозой дает возможность оценить совокупную степень ЛН, поскольку чем больше в кишечнике остается нерасщепленной лактозы, тем больше при ее бактериальном расщеплении образуется водорода. То есть он представляет собой интегративный метод оценки степени ЛН и, к тому же — неинвазивный, что особенно важно в детской практике [12, 15].

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) — это дисбиоз, сопровождающийся заселением тонкой кишки разнообразной, преимущественно условно-патогенной, микрофлорой [12]. Он может проявляться широким спектром клинических симптомов: от незначительных и неспецифических до тяжелых проявлений синдрома мальабсорбции [5, 7].

СИБР традиционно определяется как наличие микроорганизмов в количестве не менее 10^5 КОЕ/мл еюнального аспирата [10, 4]. Следовательно, для диагностики СИБР в традиционном варианте необходима аспирация тонкокишечного содержимого с помощью зонда или эндоскопа, что не всегда технически осуществимо из-за инвазивности процедуры, особенно у детей раннего возраста. Однако возможна замена этого инвазивного метода на неинвазивный — водородный дыхательный тест (ВДТ). Обычно для диагностики СИБР ВДТ проводят с нагрузкой лактулозой, поскольку в нормальных условиях последняя не переваривается ферментами в тонкой кишке и, лишь попадая в толстую кишку, ферментируется ее микрофлорой с образованием водорода. Поскольку время прохождения субстрата по тонкой кишке составляет от 1 до 5 часов, повышение водорода в выдыхаемом воздухе в норме наблюдается не ранее, чем через час после приема лактулозы. При СИБР присутствующие в тонкой кишке микробы начинают расщеплять лактулозу в более ранние сроки, поэтому повышение водорода в выдыхаемом воздухе наблюдается уже через 30–45 минут. Это и служит основой для диагностики СИБР с помощью водородного дыхательного теста.

В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены рекомендации международных экспертов для клинической практики относительно показаний и методик проведения ВДТ при заболеваниях пищеварительного тракта [4]. Тем не менее, лишь немногие практикующие врачи в России знакомы с ВДТ и его диагностическими возможностями.

Целью нашего исследования было установление частоты лактазной недостаточности (ЛН) и СИБР при функциональных расстройствах (ФР) ЖКТ у детей раннего возраста с помощью водородного дыхательного теста (ВДТ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 102 ребёнка в возрасте от 1 до 6 месяцев, у 62 из которых имели место различные проявления ФР ЖКТ, преимущественно кишечные колики, срыгивания и запоры; 40 здоровых детей этого же возраста составили контрольную группу (КГ). Критерием установления ФР ЖКТ и включения ребенка в исследование было соответствие имеющихся у него симптомов Римским критериям III. В исследование не были включены дети с установленной органической патологией ЖКТ и дети с явными проявлениями пищевой аллергии (атопический дерматит).

У всех детей проводились следующие исследования:

1. Посев кала на дисбактериоз, с подсчетом количества *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E. coli* (в том числе гемолитической), *St. aureus*, *Kl. oxytoca* и *Kl. pneumonia*, *Citrobacter freundii*.
2. ПЦР кала в реальном времени с оценкой общего бактериального (микробного) числа, количества *Bifidobacterium*, *Lactobacillus spp.*, *E. coli*, *Cl. difficile*, *Kl. pneumonia*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* и соотношения *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii*.
3. Определение уровня кальпротектина в кале.
4. Водородный дыхательный тест с лактозой:

Для измерения уровня водорода в выдыхаемом воздухе использовался газоанализатор Лактофан-2. Исследование проводилось за час до кормления: вначале у ребенка измеряли уровень водорода натощак (базальный), затем он получал нагрузку (лактозу), и далее измерения проводились через 30 и 60 мин с момента принятия нагрузки. Лактоза назначалась из расчёта 2 г/кг, но не более 20 г и разводилась в слегка подогретой (для лучшего растворения) теплой дистиллированной воде объемом 10 мл/кг, но не более 100 мл.

Нами разработана методика пробоотбора выдыхаемого воздуха у маленьких детей. Для этого использовалась лицевая маска Unomedical REF 586 UMN. Маска плотно прикладывалась к лицу ребенка. В процессе пробоотбора выходное отверстие маски было не закрыто, благодаря чему маска не мешала дыханию ребенка. После совершения 2–3 выдохов в выходное отверстие маски вставляли шприц 20 мл и в него отбирали воздух из внутреннего объема маски. Затем воздух из шприца вводили в газоанализатор. Процедура отбора не сложна, она не прерывала и не затрудняла дыхание ребенка и занимала несколько секунд. У каждого ребенка определение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе проводилось 3-кратно: до принятия лактозы (базальный уровень), через 30 и через 60 минут после принятия (нагрузочный уровень). Поскольку нагрузка лактозой была небольшой и соответствовала содержанию таковой примерно в 150 мл грудного молока, в определении диагностически значимого прироста концентрации водорода после ее приема мы ориентировались также на появление клинических симптомов: беспокойства, вздутия живота и разжиженного водянистого стула с кислым запахом. Эти симптомы наблюдались уже при приросте концентрации водорода, равной 10 ppm, поэтому прирост ≥ 10 ppm расценивался нами как диагностиче-

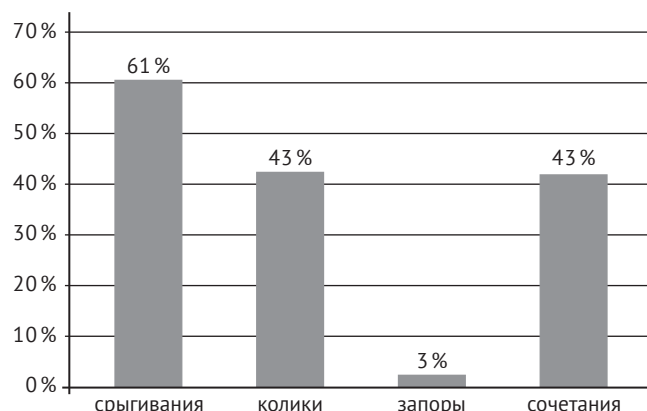


Рис. 1. Структура функциональных расстройств (ФР) ЖКТ

ский. Повышенный уровень водорода натощак или незначительное его повышение (5–10 ppm) уже к 30-й минуте после нагрузки, вероятно, объяснялись имеющимся СИБР.

Поэтому оценка результатов ВДТ проводилась следующим образом:

1. Если значение через 60 минут превышало базальный уровень на 10 ppm и более, диагностировалась ЛН.
2. Если повышения водорода после приема лактозы через 60 минут не наблюдалось, но базальный уровень водорода превышал 5 ppm и/или значение через 30 минут превышало базальный уровень на 5 ppm и более, то это расценивалось как проявление СИБР.
3. В остальных случаях результат ВДТ расценивался, как отрицательный.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью ВДТ среди детей с симптоматикой ФР (срыгивания, колики, нарушения стула) были выделены 3 группы: 1 группа — ФР с ЛН (23 ребенка), 2 группа — ФР без ЛН (39 детей), 3-я группа (КГ) без признаков ФР ЖКТ и без ЛН (40 детей). Средний базальный уровень H_2 был достоверно выше в группе с ЛН и составил 19 ± 2 ppm, в группе с ФР без ЛН — 4 ± 2 ppm, в контрольной группе — 5 ± 1 ppm, $p < 0,05$ (рис. 4). Сред-

ний уровень H_2 через 30 минут в 1-й группе составил 34 ± 7 ppm и был выше, чем во 2-й группе — 5 ± 2 ppm и в КГ — 7 ± 1 ppm, $p < 0,05$. Средний прирост уровня H_2 через 60 минут также был достоверно выше в группе с ЛН и достигал 14 ± 1 ppm, в группе с ФР без ЛН — 1 ± 1 ppm, в контрольной группе — 2 ± 1 ppm, $p < 0,05$.

В группе детей с ЛН у всех наблюдались сочетанные проявления ФР: срыгивания, колики, вздутие живота, газы, водянистый стул с кислым запахом. В группе детей с ФР без ЛН доминировали сочетания срыгиваний и флатуленции — у 39 детей (100%), Сочетания колик, срыгиваний и диареи были у 12 детей (30%); колик, срыгиваний и запоров — у 3 детей (7%), колик и срыгиваний — у 6 детей (15%). У детей контрольной группы (40 чел.) не отмечалось симптомов ФР (срыгиваний, колик, нарушений стула), лишь у части детей были указания на периодическое отхождение газов, не причиняющее беспокойства. Структура ФР представлена на рисунке 1.

Оценка состава фекальной микрофлоры, по результатам посева кала на дисбактериоз (табл. 1), показала, что количество *St. aureus* в группе с ЛН было достоверно выше, чем в контрольной группе, и составило соответственно $4,2 \pm 0,4$ КОЕ/г и $2,2 \pm 0,8$ КОЕ/г, $p < 0,05$.

При оценке состава фекальной микрофлоры с помощью ПЦР в реальном времени (табл. 2) были получены несколько отличающиеся от данных посева результаты. В частности, в группе детей с ФР без ЛН обнаружено более высокое количество *Cl. difficile* — $5,1 \pm 0,7$ КОЕ/г, что достоверно выше, чем в контрольной группе — $3,3 \pm 0,3$ КОЕ/г, $p < 0,05$. Достоверно более высоким оказался и уровень *Enterococcus spp.*: в группе с ФР без ЛН — $5,8 \pm 0,2$ КОЕ/г, в контрольной группе — $4,7 \pm 0,4$ КОЕ/г, $p < 0,05$. По остальным представителям микрофлоры достоверных различий между группами не обнаружено.

Уровень кальпротектина достоверно отличался во всех группах. Наибольшим он был у детей с ЛН — 519 ± 56 мкг/г, в группе с ФР без ЛН составил 242 ± 48 мкг/г, в контрольной группе — 83 ± 13 мкг/г, $p < 0,05$.

Таблица 1

Состав микрофлоры толстой кишки в 1-й, 2-й и 3-й группах, по данным посева кала на дисбактериоз (КОЕ/г)

Микроорганизмы	Группа 1 n = 23	Группа 2 n = 39	Группа 3 n = 40
Бифидобактерии	11 ± 1	10,6 ± 0,3	10,0 ± 0,6
Лактобактерии	7 ± 1	6,6 ± 0,3	6,6 ± 0,3
<i>Citrobacter freundii</i>	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,4	4,0 ± 1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5,3 ± 0,8	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,5
<i>Klebsiella pneumonia</i>	5,2 ± 0,7	5,5 ± 0,5	4,8 ± 0,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,2 ± 0,4	3,0 ± 0,8	2,2 ± 0,8

Жирным шрифтом выделены достоверные отличия ($p < 0,05$)

Таблица 2

Состав микрофлоры толстой кишки в 1-й, 2-й и 3-й группах, по данным ПЦР в кале в реальном времени (КОЕ/г)

Микроорганизмы	Группа 1 n=23	Группа 2 n=39	Группа 3 n=40
Общее количество микробов	10,1±0,3	10,1±0,2	10,2±0,2
Бифидобактерии	8,5±0,5	8,8±0,3	9,4±0,3
Лактобактерии	5,8±0,8	6,3±0,8	6,2±0,4
<i>Bacteroides fragilis</i>	8,6±0,7	8,4±0,5	8,4±0,3
<i>Clostridium difficile</i>	4,3±0,8	5,1±0,7	3,3±0,3
<i>Enterococcus spp.</i>	5,2±0,2	5,8±0,2	4,7±0,4

Жирным шрифтом выделены достоверные отличия ($p < 0,05$)

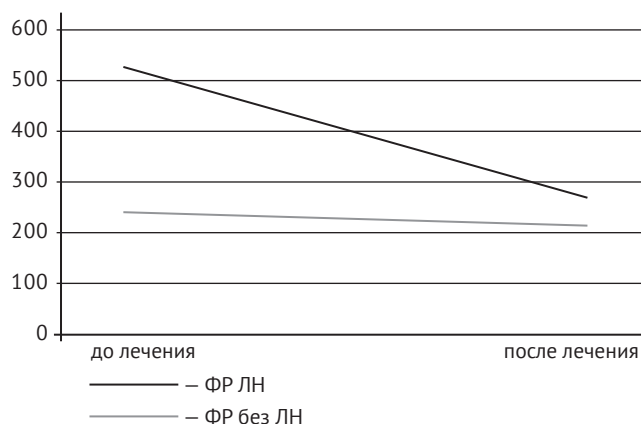


Рис. 2. Уровень кальпротектина в кале у детей 1 и 2 групп до и после лечения

Отмечалась связь между данными ВДТ, коликами, уровнем кальпротектина и содержанием условно-патогенной флоры. Так, у детей с ЛН отмечались выраженные колики, более высокий уровень кальпротектина и высокое содержание *St. aureus*. В группе с ФР без ЛН у детей с наличием колик также обнаружены высокие значения кальпротектина, а также повышенное количество *Cl. difficile* и *Enterococcus spp.* В контрольной группе данные ВДТ, уровень кальпротектина и содержание условно-патогенной флоры соответствовали норме.

С помощью ВДТ у 37 (60%) детей с ФР были выявлены признаки СИБР, у 25 детей (40%) они отсутствовали. Средний базальный уровень H_2 у детей с СИБР составил 15 ± 1 ppm, что достоверно выше, чем у детей без СИБР — $0,8 \pm 0,2$ ppm, $p < 0,05$ (рис. 5). Уровень H_2 через 30 минут после нагрузки у детей с СИБР составил 18 ± 2 ppm, у детей без СИБР — $1 \pm 0,3$ ppm, $p < 0,05$. Средний прирост

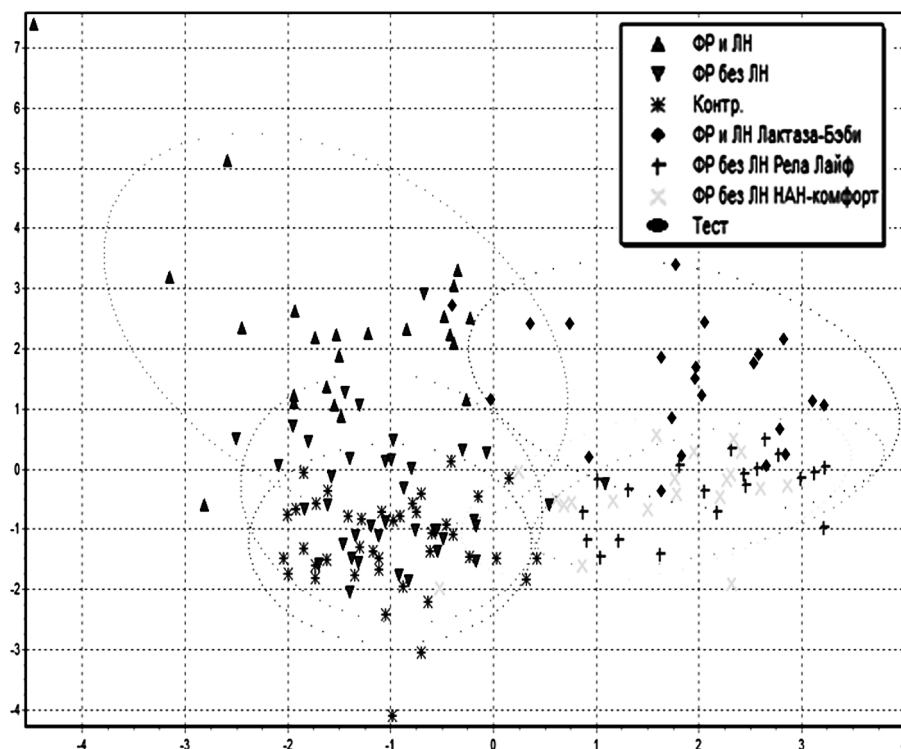


Рис. 3. Графический анализ методом главных компонент (МГК) совокупных микробиологических показателей детей 1-й, 2-й и 3-й групп до и после лечения

Таблица 3

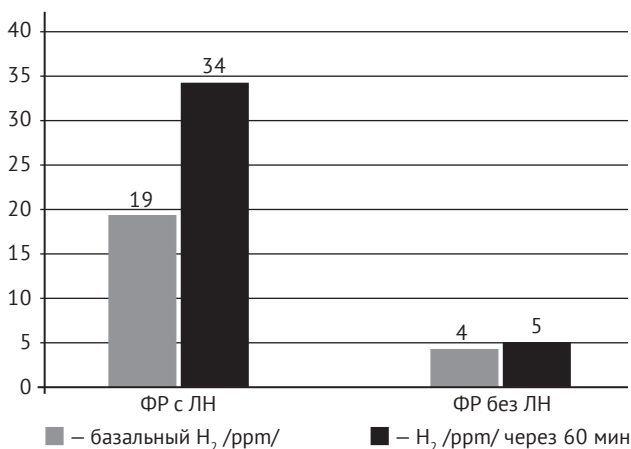
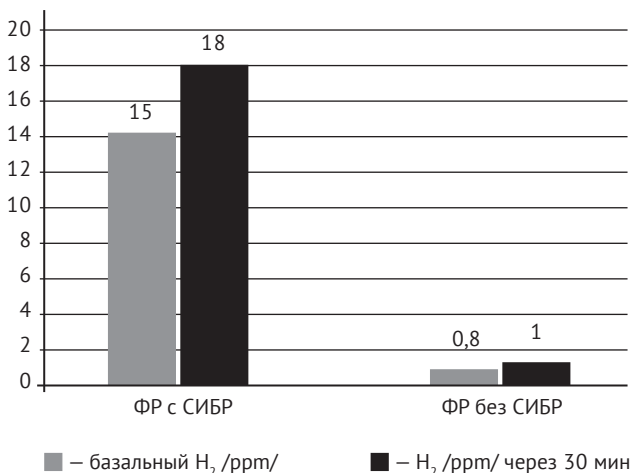
Состав микрофлоры толстой кишки в группе детей с ФР с СИБР и ФР без СИБР, по данным посева кала на дисбактериоз (КОЕ/г)

Микроорганизмы	ФР с СИБР n=37	ФР без СИБР n=25
Бифидобактерии	10,8±0,07	10,8±0,1
Лактобактерии	6,8±0,09	6,8±0,1
<i>Citrobacter freundii</i>	4,8±0,2	4,8±0,3
<i>Klebsiela oxytoca</i>	4,8±0,2	5,1±0,3
<i>Klebsiella pneumonia</i>	5,5±0,2	5,6±0,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,6±0,3	3,3±0,4

Таблица 4

Состав микрофлоры толстой кишки в 1-й, 2-й и 3-й группах, по данным ПЦР в кале в реальном времени (КОЕ/г)

Микроорганизмы	ФР с СИБР n=37	ФР без СИБР n=25
Общее количество микробов	10,1±0,1	10,1±0,1
Бифидобактерии	8,7±0,1	8,7±0,2
Лактобактерии	5,8±0,3	6,8±0,1
<i>Bacteroides fragilis</i>	8,4±0,2	8,3±0,3
<i>Clostridium difficile</i>	4,8±0,3	5,1±0,4
<i>Enterococcus spp.</i>	5,3±0,08	5,4±0,1

Рис. 4. Средний уровень H_2 у детей при ФР с ЛН и ФР без ЛНРис. 5. Средний уровень H_2 у детей при ФР с СИБР и ФР без СИБР

уровня H_2 через 60 минут также был выше у детей с СИБР — 9 ± 1 ppm, чем у детей без СИБР — $1 \pm 0,3$ ppm, $p < 0,05$.

У 23 детей (38%) с ФР отмечалось сочетание СИБР с ЛН. Сочетание колик, срыгиваний и жидкого стула отмечалось у 28 детей (75%), сочетание колик, срыгиваний и запора — у 4 детей (11%), сочетание срыгиваний и запора — у 1 ребёнка (3%), сочетание срыгиваний и жидкого стула — у 1 ребёнка (3%), сочетание колик и срыгиваний — у 3 детей (8%). Вздутие живота наблюдалось у 35 детей (94%), газы — у 37 детей (100%).

В отличие от детей с СИБР, у детей с ФР без СИБР клиника несколько отличалась. Сочетание колик, срыгиваний и жидкого стула отмечалось у 10 детей (40%), сочетание колик, срыгиваний и запора — у 2 детей (8%), сочетание срыгиваний и запора — у 2 детей (8%), сочетание срыгиваний и жидкого стула — у 6 детей (24%), сочетание колик и срыгиваний — у 5 детей (20%). Вздутие живота наблюдалось у 18 детей (72%), газы — у 25 детей (100%).

Уровень кальпротектина был достоверно выше у детей с СИБР и составил 445 ± 28 мкг/г, у детей без СИБР — 195 ± 27 мкг/г, $p < 0,05$.

При оценке состава фекальной микрофлоры по данным ПЦР и посева кала в группах с ФР с СИБР и ФР без СИБР достоверных отличий найдено не было (табл. 3 и 4).

Коррекции ФР осуществлялась в зависимости от полученных данных ВДТ. Так, дети с ЛН во время каждого кормления получали препарат Лактаза Бэби (β -галактозидаза). Содержимое 1 капсулы (700 единиц) препарата добавлялось в предварительно сцеженное грудное молоко (20–30 мл), корм-

ление начинали через несколько минут, сначала ферментированной порцией молока, затем грудью. Дети с ФР без ЛН, находившиеся на естественном вскармливании — 20 детей (51 %), получали пробиотический препарат Рела Лайф (живые *Lactobacillus reuteri*) по 5 капель 1 раз в день во время кормления. Дети, находившиеся на искусственном вскармливании — 19 детей (48 %) из группы с ФР без ЛН, получали в качестве терапии низколактозную смесь Нан Комфорт с содержанием живой пробиотической культуры *Lactobacillus reuteri*.

Период наблюдения за детьми 1-й и 2-й групп составил 28 дней, в течение которого кормящим грудью мамам было рекомендовано исключить из своего рациона питания молоко, молочные продукты, сладости и бобовые. Кроме того, каждая мама вела подробный дневник, в котором ежедневно отмечались: количество и объём кормлений, наличие и продолжительность колик, длительность общего плача, интенсивность вздутия живота и газов, частоту и объём срыгиваний, связь всех симптомов с кормлением, а также возможные проявления аллергии.

В результате лечения препаратом Лактаза Бэби, у детей с ЛН отмечалась положительная динамика по данным ВДТ: средний базальный уровень H_2 составил 9 ± 3 ppm, средний прирост уровня H_2 через 60 минут составил 3 ± 2 ppm. При этом, у всех детей с ЛН к концу 4-й недели терапии отсутствовали колики, снизились частота и объём срыгиваний, отмечалось снижение выраженности вздутия и газов, наблюдалась положительная динамика в характере стула, с более густой консистенцией и отсутствием кислого запаха, снизился уровень кальпротектина (рис. 2) и количество *St. aureus*, повысилось количество лакто- и бифидобактерий.

В результате лечения препаратом Рела Лайф и смесью Нан Комфорт, в составе которых содержится *Lactobacillus reuteri*, у детей с СИБР исчезли колики, уменьшились частота и объём срыгиваний, отмечалось снижение выраженности вздутия и газов, наблюдалась нормализация частоты стула, снизилось содержание *Cl. difficile* и *Enterococcus spp.*, повысилось количество лактобацилл, снизился уровень кальпротектина.

С помощью графического анализа методом главных компонент (МГК) были установлены отличия между группой с ЛН и группой с ФР без ЛН по отношению к контрольной группе (рис. 3). Каждая группа расположена на графике с учётом следующих параметров: базальный уровень водорода, прирост уровня водорода через 1 час, данные посева кала на дисбактериоз, данные ПЦР кала. Достоверные отличия выявлены как между основными груп-

пами, так и между 1-й и контрольной группами. На этом же графике продемонстрировано изменение направления кластеров после лечения.

ВЫВОДЫ

1. Водородный дыхательный тест (ВДТ) — простой, неинвазивный и высокоинформативный метод диагностики лактазной недостаточности (ЛН), который может быть применен у детей раннего возраста с использованием метода пробоотбора и оценки, разработанной авторами.
2. ВДТ с оценкой времени и концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после приема 2 г/кг лактозы позволяет дифференцировать разные причины сходных клинических симптомов: ЛН и СИБР, что даёт возможность выбрать соответствующий оптимальный терапевтический подход.
3. Повышение уровня водорода коррелирует с выраженностью клинической симптоматики ФР ЖКТ, а также с изменениями микробиоты кишечника и повышением уровня кальпротектина, как показателя активности воспаления в кишечнике.
4. ВДТ может быть использован у детей как для первичной диагностики ЛН и СИБР, так и для оценки результативности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Готтшальк Г. Метаболизм бактерий. — М., Мир, 1982.
2. Коваленко А.А., Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Ме-теоризм: норма и патология // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 38–43. <http://ip.medart.tomsk.ru/ucm/search/result.xml?query=rec.id%3D%22%D0%9B653687%2F2008%2F2%22>.
3. Bedell G.N., Marshall R., Dubois A.B. et al. Measurement of the volume of gas in the gastrointestinal tract; values in normal subjects and ambulatory patients // J. Clin. Invest. — 1956. — Vol. 35. — P. 336–345.
4. Bouhnik Y., Alain S., Attar A. et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 1327–1331.
5. Corazza G.R., Strocchi A., Rossi R. Sorbitol malabsorption in normal volunteers and in patients with coeliac disease // Gut. — 1988. — Vol. 29. — P. 44–48.
6. Corazza G.R., Menozzi M.G., Strocchi A. et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 98. — P. 302–309.
7. Di Camillo M., Witter F.R., Bronner Y. et al. Hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption: the importance of timing and the number of breath samples // Can. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 20. — P. 265–268.

8. *Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M.* 1st Rome H₂-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009, Mar 30. — Vol. 29(suppl. 1). — P. 1–49.
9. *Hawrelak J.A., Myers S.P.* The causes of intestinal dysbiosis: a review // *Altern. Med. Rev.* — 2004. — Vol. 9. — P. 180–197.
10. *Husebye E.* The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth // *Chemotherapy.* — 2005. — Vol. 51. — P. 1–22.
11. *Koshini R., Dai S.C., Lezcano S. et al.* A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53. — P. 1443–1454.
12. *Levitt M.D.* Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal wash-out technique // *N. Engl. J. Med.* — 1971. — Vol. 284. — P. 1394–1398.
13. *Levitt M.D., Donaldson R.M.* Use of respiratory hydrogen (H₂) excretion to detect carbohydrate malabsorption // *J. Lab. Clin. Med.* — 1970. — Vol. 75. — P. 937–945.
14. *Newcomer A.D., McGill D.B., Thomas P.J. et al.* Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 1975. — Vol. 293. — P. 1232–1235.
15. *Strocchi A., Corazza G.R., Anania C.* Quality control study of H₂ breath testing for the diagnosis of carbo-

hydrate malabsorption in Italy // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1997. — Vol. 29. — P. 122–127.

CLINICAL IMPLICATION OF THE HYDROGEN BREATH TEST FOR DIAGNOSIS OF LACTOSE INTOLERANCE AND OVERGROWS SYNDROME IN INFANTS

Korniyenko Ye.A., Kubalova S.S., Dmitriyenko M.A., Dzhagatspanyan I.E.

◆ **Resume.** The aim of this study was to estimate the diagnostic value of the Hydrogen Breath Test (HBT) in diagnosis of lactose intolerance (LI) and overgrows syndrome (OS) in infants with functional gastrointestinal disorders (FGD). 102 infants from 1 to 6 months with FGD symptoms were investigated by HBT with lactose, fecal microbiota were examined by culture and real time PCR, fecal calprotectin was measured. LI was found in 37 % FGD infants, OS in 60 %. Calprotectin level was 445 ± 28 mg/g in OS and 195 ± 27 mg/g in infants without OS. Microbiota was altered in all FGD infants with increase of *Cl. difficile*, *St. aureus*. Infants with LI got Lactase Baby, infants with OS-L. reuteri in infant formula NAN Comfort or in drops Rela Life. Both were effective in elimination of FGD symptoms. Calprotectin level and microbiota disturbances were better after treatment.

◆ **Key words:** fecal microbiota; lactose intolerance; overgrows syndrome; Hydrogen Breath Test; functional disorders; calprotectin; *L.reuteri*.

◆ Информация об авторах

Корниенко Елена Александровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Korniyenko Yelena Aleksandrovna — MD, Prof., Head of the Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Кубалова Саида Султановна — аспирант кафедры гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: saidakubalova@mail.ru.

Kubalova Saida Sultanovna — Postgraduate Student, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: saidakubalova@mail.ru.

Дмитриенко Марина Александровна — к.м.н., Генеральный директор ООО «Ассоциация медицины и аналитики». 199034, Санкт-Петербург, 17 линия Васильевского острова., д. 4-6. E-mail: mari_alex@mail.ru.

Dmitriyenko Marina Aleksandrovna — PhD, General Director, Association of Medicine and Analytics. 4-6, Vasilyevskiy ostrov, 17-ya liniya, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: mari_alex@mail.ru.

Джагацпаян Игорь Эдуардович — к.т.н., заведующий отделом разработок ООО «Ассоциация медицины и аналитики». 199034, Санкт-Петербург, 17 линия Васильевского острова., д. 4-6. E-mail: drjie@mail.ru.

Dzhagatspanyan Igor Eduardovich — PhD, PhD, Director of the Development Department, Association of Medicine and Analytics. 4-6, Vasilyevskiy ostrov, 17-ya liniya, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: drjie@mail.ru.

© О.А. Коникова¹,
О.В. Дискаленко²

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

²ЛОГБУЗ «Детская клиническая
больница», Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты оценки функционального состояния органа зрения у 144 детей с IVb и V стадией ретинопатии недоношенных после хирургического лечения отслойки сетчатки в объеме левитритшвартэктомии. Показатели электроретинографии могут служить объективными признаками выраженности морфологических изменений, развивающихся при отслойке сетчатки. Эти критерии могут иметь значение также и в оценке прогноза восстановления зрительных функций после хирургического лечения ретинопатии недоношенных. Отмечена необходимость проведения витреоретинального хирургического пособия в максимально ранние сроки от начала развития отслойки сетчатки.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; отслойка сетчатки; ретинальные функции.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ IVb и V СТАДИИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Высокая частота встречаемости ретинопатии недоношенных детей является одной из нерешенных проблем современной офтальмологии. Эта проблема актуальна как для России, так и для стран Западной Европы и США [7, 10]. Несмотря на разработанные хирургические методы лечения, такие как крио- и лазеркоагуляция сетчатки — на ранних стадиях заболевания, а также витреоретинальные пособия — при развитии и прогрессировании отслойки сетчатки, функциональные результаты в исходе ретинопатии недоношенных, особенно ее поздних стадий, не всегда оказываются удовлетворительными [7].

Как известно, в основе ретинопатии недоношенных лежит нарушение васкулогенеза в ткани сетчатки вследствие попадания преждевременно рожденного ребенка в условия окружающей среды, отличные от внутриутробных. Так, парциальное давление O_2 в артериальной крови маточного кровотока составляет в среднем 30 мм рт. ст., в то время, как в других органах и тканях, в артериовенозном кровотоке, этот показатель колеблется в пределах 55–107 мм рт. ст. [3]. Для сравнения, в атмосферном воздухе он составляет, в среднем, 150–160 мм рт. ст. Таким образом, внутриутробно плод находится в условиях физиологической гипоксии. Это необходимо для эффективной стимуляции выработки различных факторов роста, в том числе и факторов роста сосудов сетчатки [8, 9]. Следовательно, преждевременно рожденный ребенок всегда попадает в условия гипероксии в окружающей среде, вне зависимости от наличия или отсутствия дополнительной кислородной нагрузки и длительности реанимационного пособия, которое в ряде случаев усиливает гипероксию до критической.

Гипероксия приводит к торможению развития нормального сосудистого русла, т.к. происходит облитерация уже имеющихся кровеносных сосудов. Эти изменения приходится на I фазу развития ретинопатии недоношенных [4]. Задержка развития собственной сосудистой сети, в свою очередь, приводит к тому, что та оказывается не в состоянии удовлетворить возрастающие потребности нейросенсорной сетчатки в кислороде. В сетчатке формируются локальные зоны гипоксии, которая еще больше усиливается после отмены кислородной нагрузки, если она была. Следующим компенсаторным механизмом в ответ на гипоксию и ишемию служит включение процесса избыточной вазопрлиферации. В результате развивается неоваскуляризация, затем — фиброз стекловидного тела и, как следствие, тракционная отслойка сетчатки, являющаяся основной причиной крайне неблагоприятного функционального исхода заболевания.

В проведенных исследованиях на животных показано, что основным фактором патогенеза ретинопатии недоношенных является не сама гипероксия или тканевая гипоксия, а переменная концентрация кислорода в тканях организма. На прогрессирование патологического процесса влияет не столько высокая концентрация кислорода в окружающей среде, сколько колебания окружающей сетчатку гипоксии, как следствия облитерации ретинальных сосудов в ответ на избыточное поступление кислорода [4].

В целом неоваскуляризация сетчатки глаза является общим итогом цепочки патологических состояний различного генеза, таких как ретинопатия недоношенных, диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация и др., когда в ответ на гипоксию различного генеза в ретинальной ткани нарушается баланс между стимуляторами и ингибиторами ангиогенеза.

УДК: 617.735+616-053.32

Однако ретинопатия недоношенных существенно отличается от других вазопролиферативных заболеваний глаз, прежде всего в силу полиорганности поражений при критических состояниях у новорожденных. Ретинопатия недоношенных, как правило, сопровождается развитием таких заболеваний, как бронхолегочная дисплазия, язвенно-некротический колит, интерстициальный нефрит, в этиопатогенез которых существенный вклад также вносят тканевая гипоксия и ишемия. Могут утяжелять течение ретинопатии недоношенных также свойственные недоношенным детям повышенная кровоточивость на почве тромбоцитарной дисфункции, частые гемодинамические, метаболические и дыхательные нарушения.

Также развитие ретинопатии недоношенных приходится на период активного роста всех органов и систем, что сопровождается естественным высоким базовым уровнем в плазме крови соматотропного гормона. Как следствие, увеличивается роль этого гормона в активации вазопролиферации в незрелой сетчатке.

Помимо существенных нарушений формирования сосудистого русла, страдает и нейросенсорная сетчатка. Активные процессы накопления родопсина в фоторецепторах с одновременным удлинением их дистальных отделов начинаются внутриутробно после 30-й недели гестации. Основной пик накопления зрительного пигмента происходит в период с 32-й до 45-й недели гестации, когда фоторецепторы накапливают половину от концентрации родопсина в сетчатке взрослого человека [6, 7]. На эти же сроки приходится начало и развитие активных стадий ретинопатии недоношенных, что не может не отразиться на функционировании в первую очередь периферических отделов сетчатки в дальнейшем.

Остаточная незавершенность формирования вторичной сосудистой сети на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки [5] может быть причиной формирования периферической витреохориоретинальной дегенерации в рубцовый период ретинопатии недоношенных с развитием вторичных осложнений в виде разрывов и регматогенной отслойки сетчатки.

Таким образом, даже ранние стадии ретинопатии недоношенных не проходят бесследно для анатомо-функционального состояния органа зрения в отдаленный период. Однако наиболее неблагоприятным фактором в отношении зрительных функций служит развитие отслойки сетчатки, особенно с захватом ее макулярной зоны, т.е. прогрессирование ретинопатии до ее поздних стадий.

Значимость рассматриваемого заболевания существенно возрастает в связи с переходом неонатологической службы нашей страны на международные

критерии ВОЗ, согласно которым регистрация живых маловесных новорожденных в настоящее время осуществляется, начиная с массы тела ребенка 500 г. Это обстоятельство способствует дальнейшему увеличению частоты развития ретинопатии недоношенных. Для детей с экстремально низкой массой тела эта проблема сохраняет свою актуальность даже несмотря на умеренные параметры оксигенотерапии. Для них характерно злокачественное, молниеносное течение заболевания со стремительным развитием тотальной отслойки сетчатки без отчетливой стадийности патологического процесса (рис. 1). И связан такой вариант развития заболевания в большей степени уже с глубокой функциональной незрелостью всех органов и систем недоношенного ребенка, а не с избыточной для детей нагрузкой кислородом.

Несмотря на четко декретированные сроки наблюдения пациентов, существующие в большинстве перинатальных центров нашей страны, процент развития поздних стадий ретинопатии недоношенных остается стабильно высоким. В то же время остается спорным вопрос о тактике хирургического лечения детей с V стадией ретинопатии недоношенных, а также о сроках его проведения.

Несмотря на удовлетворительные анатомические результаты витреоретинальных вмешательств на поздних стадиях ретинопатии недоношенных, остается до конца не изученным вопрос о непосредственных и отдаленных функциональных исходах хирургического лечения отслойки сетчатки у таких детей.

Решение этого вопроса осложняется трудностями визометрии у детей раннего возраста и сопутствующими неврологическими заболеваниями недоношенных детей.

Кроме того, существующие таблицы для рутинной визометрии не всегда применимы для оценки остроты зрения у детей с грубой задержкой психо-

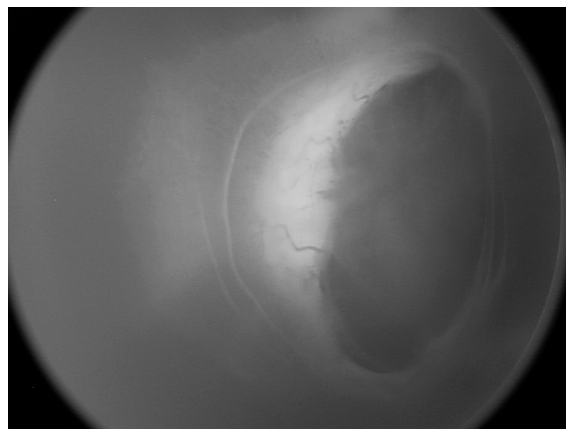


Рис. 1. Глазное дно ребенка с молниеносной формой ретинопатии недоношенных

моторного развития. Эти обстоятельства требуют использования в рассматриваемых целях преимущественно объективных методов исследования зрительных функций, среди которых наиболее распространенным является электрофизиологическое исследование зрительного анализатора.

К тому же испытывается потребность в прогнозировании перспектив и, соответственно, определении показаний к оперативному лечению детей с IV и V стадиями ретинопатии недоношенных.

Цель исследования: на основании комплексного клинического и электрофизиологического обследования, изучить отдаленные функциональные результаты хирургического лечения детей с IVб и V стадиями ретинопатии недоношенных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 142 ребенка (190 глаз), из них 111 детей (156 глаз) с V стадией ретинопатии недоношенных и 31 ребенок (34 глаза) с IVб стадией заболевания. Все дети были прооперированы по поводу тотальной и субтотальной отслойки сетчатки в отделении микрохирургии глаза Ленинградской областной детской клинической больницы. Возраст обследованных колебался от 2 до 11 ($5,0 \pm 2,5$) лет. Сроки наблюдения составили от 2 до 10 лет.

Критерием включения пациентов в исследование явилось полное или частичное анатомическое прилегание сетчатки в результате витреоретинального хирургического пособия. Дети, послеоперационный период у которых был осложнен развитием офтальмогипертензии, были исключены из исследования.

Для оценки остроты зрения использовали как рутинную визометрию с использованием таблицы Орловой, так и метод предпочтительного разглядывания, при помощи которого возможно проведение визометрии у младенцев. Для реализации метода предпочтительного разглядывания пациентам предъявляли два экрана монитора одинаковой яркости. При этом один экран оставался однотонно белым, а на втором предъявлялся шахматный паттерн с различным диаметром ячеек. Далее ребенка просили указать на монитор, на котором присутствует изображение, или наблюдали за его взглядом, в зависимости от неврологического статуса обследуемого.

Помимо традиционного офтальмологического исследования (визометрия, стереоофтальмоскопия, рефрактометрия), у 62 пациентов (78 глаз, из них 52 глаза (40 детей) с V стадией заболевания и 26 глаз (у 24 детей) с IVб стадией) был исследован максимальный ответ стандартной электроретинограммы (рекомендации ISCEV) в мезопических условиях на электрофизиологической установке Tomey EP1000pro.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отдаленные (2–10 лет) сроки после оперативного вмешательства острота зрения у детей, прооперированных по поводу IVб и V стадии ретинопатии недоношенных, оставалась крайне низкой, несмотря на анатомическое прилегание отслоенной сетчатки.

Так, на V стадии заболевания острота зрения от 0,01 до 0,1 была достигнута только у 10 больных (10 глаз, 6%). У 17 пациентов (17 глаз, 11%) она варьировала в диапазоне от 0,001 до 0,005, у 84 на 94 глазах (60%) сохранилось светоощущение с правильной проекцией света (77 детей, 87 глаз) и неправильной проекцией (7 больных, 7 глаз). На 35 глазах (23%) у 35 детей восприятие света отсутствовало полностью.

Результаты визометрии детей с V стадией ретинопатии недоношенных представлены графически (рис. 2).

У детей, прооперированных на стадии субтотальной отслойки сетчатки, острота зрения в исходе также оставалась крайне низкой, однако элементы форменного зрения присутствовали у каждого обследованного пациента.

Так, острота зрения более 0,1 была достигнута у 2 больных (2 глаза, 6%). У 7 пациентов (7 глаз, 20%) она варьировала в диапазоне от 0,06 до 0,1, у большинства (19) обследованных (22 глаза, 65%) острота зрения составила 0,01–0,05, у 3 (на 3 глазах, 9%) этот показатель составил 0,001–0,005.

Результаты визометрии детей с IVб стадией ретинопатии недоношенных представлены на диаграмме (рис 3).

По результатам электрофизиологического обследования резко субнормальный максимальный ответ стандартной электроретинограммы был зарегистрирован у 22 пациентов (54%) обследованных с V стадией заболевания (на 28 из 52 глаз) и у 21 пациента (87%) с IVб стадией (24 глаза из 26).

При этом характерной особенностью кривой электроретинограммы у всех обследованных пациентов было практически полное отсутствие или резкая редукция а-волны, в формировании которой, как из-

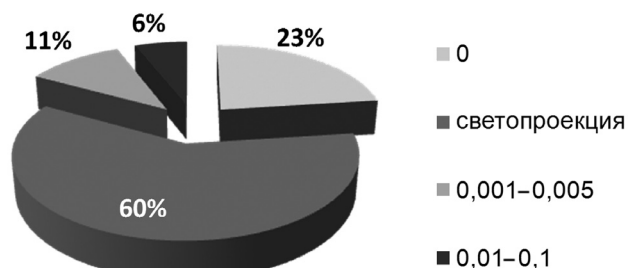


Рис. 2. Удельный вес различных визуальных исходов витректомии у детей, прооперированных по поводу V стадии ретинопатии недоношенных, в отдаленные сроки после операции

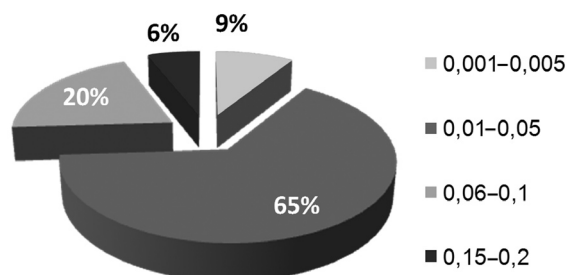


Рис. 3. Удельный вес различных визуальных исходов витректомии у детей, прооперированных по поводу IVб стадии ретинопатии недоношенных, в отдаленные сроки после операции

вестно, участвуют, в первую очередь, фоторецепторы сетчатки. Так, резидуальная а-волна была выделена у 4 больных (4 глаза; 10%) с V стадией заболевания, амплитуда ее составила $7,0 \pm 4,0$ мкВ (при норме $80,0 \pm 24,0$ мкВ) и у 12 (13 глаз; 48%) — при IVб стадии, однако ее амплитуда у таких больных оказалась заметно выше и составила $30,0 \pm 16,0$ мкВ.

Амплитуда b-волны максимальной ЭРГ составила $30,0 \pm 11,0$ мкВ при V стадии заболевания и $47,0 \pm 36,0$ мкВ при IVб стадии, что значительно ниже нормального показателя, который составляет $138,0 \pm 30,0$ мкВ у детей данной возрастной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При прогрессировании ретинопатии недоношенных до IVб и V стадий, даже после анатомического прилегания сетчатки в результате хирургического лечения, зрительные функции остаются очень низкими и это диктует необходимость проведения витреоретинального хирургического пособия в максимально ранние сроки от начала развития отслойки сетчатки [1, 2].

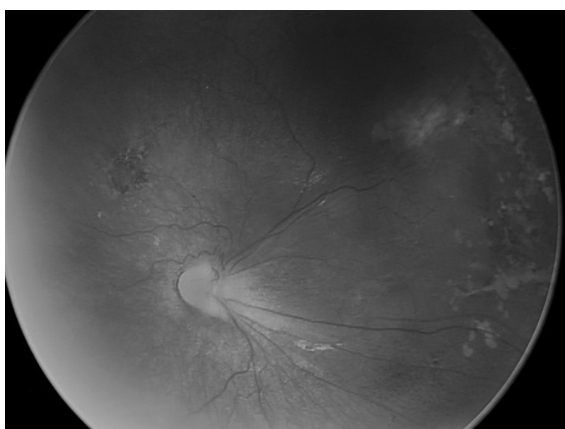


Рис. 4. Глазное дно пациента с ретинопатией недоношенных после хирургического лечения субтотальной отслойки сетчатки. ДЗН бледный, сохраняется тракционная деформация его височных отделов, сосуды сужены, сетчатка с явлениями фиброзного перерождения, множественные участки хориоатрофии, перераспределения пигмента

У всех детей по результатам электрофизиологического исследования обнаружено общее нарушение электрогенеза сетчатки, на фоне которого обращает на себя внимание преимущественное поражение фоторецепторного слоя сетчатки у детей, прооперированных как на IVб, так и на V стадии ретинопатии недоношенных, с выраженной редукцией а-волны электроретинограммы. Данные изменения можно объяснить процессами ремоделирования дистальных отделов сетчатки после ее отслойки, и они тем более выражены, чем позднее осуществлено хирургическое лечение.

Факт резкого нарушения электрогенеза сенсорной сетчатки является крайне неблагоприятным прогностическим признаком в отношении зрительных функций у детей с поздними стадиями ретинопатии недоношенных, несмотря на хороший анатомический результат таких вмешательств. Выраженное глиальное перерождение нейросенсорной ткани в активный период патологического процесса не позволяет надеяться на высокие зрительные функции в исходе заболевания (рис. 4).

И чем больше площадь отслоенной сетчатки, тем более выражено необратимое ремоделирование ее дистальных отделов (рис. 5 а, б).



Рис. 5. Глазное дно ребенка с ретинопатией недоношенных после хирургического лечения тотальной отслойки сетчатки. а — офтальмоскопическая картина сетчатки с выраженным фиброзным перерождением, сосуды сужены, местами склерозированы, субретинально множественные глыбки липидов, пигмента. б — ОКТ: нарушение архитектоники сетчатки, множественные ретинальные микрокисты, участки отслоения нейроэпителия

Однако низкая острота зрения у пациентов с IVb и V стадией ретинопатии недоношенных зачастую связана не только с морфологическими изменениями в сетчатке, но и с длительной бездеятельностью зрительного анализатора в период развития активного патологического процесса. После анатомического прилегания сетчатки острота зрения повышается крайне медленно, но долго, что необходимо учитывать при динамическом наблюдении пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дискаленко О.В., Бржеский В.В. Хирургическое лечение ретинопатии недоношенных. Методика и тактика // Современные проблемы детской офтальмологии: Материалы юбил. науч. Конференции СПбГПМА. — СПб., 2005. — С. 155–156.
2. Дискаленко О.В., Трояновский Р.Л. Результаты хирургического лечения поздних форм ретинопатии недоношенных // Сборник материалов симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных». — М., МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — 2000. — С. 65–69.
3. Чарный А.М. Патопизиология гипоксических состояний — М.: «Медгиз», 1961. — 363 с.
4. Cringle S.J., Yu Dao-Yi. Oxygen supply and consumption in the retina: implications for studies of retinopathy of prematurity // Doc. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 120. — P. 99–109.
5. Fruttiger M. Development of the mouse retinal vasculature: angiogenesis versus vasculogenesis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2002. — Vol. 43. — P. 522–527.
6. Fulton A. B., Hansen R. M., Petersen R. A., Vanderveen D.K. The rod photoreceptors in Retinopathy of Prematurity // Arch. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 119. — P. 499–505.
7. Fulton A., Hansen R., Moskowitz A., Akula J. The neurovascular retina in retinopathy of prematurity // Progress in Retinal and Eye Research. — 2009. — Vol. 28. — P. 452–482.
8. Gao G., Li Y., Gee S. et al. Down-regulation of vascular endothelial growth factor and up-regulation of pigment epithelium-derived factor: a possible mechanism for the anti-angiogenic activity of plasminogen kringle 5 // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 9492–9497.
9. Loewen N., Chen J., Dudley V.J. et al. Genomic response of hypoxic Muller cells involves the very low density lipoprotein receptor as part of an angiogenic network // Exp. Eye Res. — 2009. — Vol. 88. — P. 928–937.
10. Smith L. Pathogenesis of retinopathy of prematurity // Growth Hormone & IGF Research. — 2004. — Vol. 14. — P. 140–144.

THE FUNCTIONAL OUTCOMES STAGE IVB AND V RETINOPATHY OF PREMATURITY

Konikova O. A., Diskalenko O. V.

◆ **Resume.** The results of the assessment of the functional outcomes of the vision of 142 children with stage IVb and V retinopathy of prematurity after surgical treatment of retinal detachment are represented. The electroretinography objective criteria can serve as evidence of the severity of the morphological changes in the developing retinal detachment. These criteria may also be relevant in the assessment of prognosis and recovery of visual function after surgical treatment of retinopathy of prematurity. Vitreoretinal surgical treatment should be done to the maximum early from the onset of retinal detachment.

◆ **Key words:** retinopathy of prematurity; retinal detachment; retinal function.

◆ Информация об авторах

Коникова Ольга Александровна — ассистент кафедры офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: eye-gpma@yandex.ru.

Дискаленко Олег Витальевич — заведующий отделением микрохирургии глаза. Ленинградская областная детская клиническая больница. 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: eye-gpma@yandex.ru.

Konikova Olga Aleksandrovna — Assistant Professor, Department of Ophthalmology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: eye-gpma@yandex.ru.

Diskalenko Oleg Vitalyevich — Head of Microsurgery Department. Leningrad Regional Children's Hospital. 6, Komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia. E-mail: eye-gpma@yandex.ru.

© З.И. Пирогова

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

Резюме. Профилактика и коррекция дисбиозов у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта является одной из наиболее дискуссионных и актуальных проблем современной гастроэнтерологии. В статье приведены результаты изучения эффективности жидких пробиотиков «Бифидумбактерин «Бифишка» и Наринэ-форте для оптимизации комплекса лечебных мероприятий при желудочно-кишечной патологии.

Ключевые слова: дисбиоз; дисбактериоз; пробиотики; желудочно-кишечные заболевания; острая кишечная инфекция; гастродуоденит; пищевая аллергия; аллергический гастрит; гастроинтестинальная аллергия.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗОВ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Острые кишечные инфекции (ОКИ) — обширная группа заболеваний вирусной, бактериальной и протозойной этиологии, для которых характерен фекально-оральный механизм передачи, хотя при некоторых вирусных диарейных заболеваниях могут реализовываться и другие механизмы, например, воздушно-капельный. ОКИ являются актуальной проблемой здравоохранения и по частоте заболеваний уступают только острым респираторно-вирусным инфекциям. Почти половину ОКИ, протекающих с секреторной диареей, вызывают ротавирусные, аденовирусные, норовирусные, астровирусные инфекции. Считается, что по достижении пятилетнего возраста ребенок имеет как минимум один эпизод ротавирусного гастроэнтерита. Патогенетическим фактором вирусных диарей (чаще ротавирусного гастроэнтерита) является то, что возбудитель повреждает кишечный эпителий, проникая в клетки ворсин и вызывая их временную атрофию. Вследствие размножения вируса разрушаются энтероциты, нарушается их функция ферментации лактозы, развивается вторичная лактазная недостаточность. В просвете кишечника нерасщепленные углеводы приводят к росту осмолярности содержимого и нарушению реабсорбции воды и электролитов. Развивается осмотическая диарея. Ферментативная дисфункция кишечника, вторичная лактазная недостаточность способствуют усугублению нарушений микробиоценоза кишечника. Это один из путей развития дисбиозов при ОКИ.

Исходя из современных требований, терапия ОКИ должна быть комплексной, этапной и индивидуализированной.

Диетотерапия ОКИ у детей первого года жизни предусматривает сохранение и поддержание грудного вскармливания. При отсутствии грудного молока у матери применяют безлактозные смеси NAN или Нутрилон, у детей старшего возраста — 4-й стол. При наличии у ребенка экзикоза проводится оральная регидратация, а при более тяжелых степенях экзикоза — инфузионная терапия. При диарее, вызванной бактериальными патогенами детям любого возраста назначается антибактериальная терапия. Побочным действием такой терапии является нарушение микробиоценоза кишечника. Это второй путь развития дисбиозов при ОКИ.

Для профилактики и коррекции нарушений микробиоценоза используются несколько групп препаратов: сорбенты — (смекта, энтеросгель), пробиотики и пребиотики [2, 3, 4, 5].

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые способствуют благоприятному балансу собственной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и улучшают его барьерную функцию.

Современные пробиотики можно разделить на две группы в зависимости от технологии их производства [1].

Первая группа пробиотиков производится с использованием метода лиофильной сушки субстрата живых активных клеток. Препараты выпускают в форме порошка, таблеток, капсул, леденцов, пастилок или свечей (бифиформ, линекс, энтерол, аципол). Эти формы имеют длительные сроки годности (до 1 года и даже до 2 лет) и не требовательны к непродолжительным изменениям температуры хранения. Их удобно использовать в стационарных условиях, путешествиях. Существенным недостатком таких пробиотиков является то, что процесс лиофилизации переводит бактерии в анабиоз (неактивное состояние). Для возвращения в активное физиологическое состояние им требуется 8–10 часов, а за это

УДК: 616.34-008.87-053.2

время большая часть бактерий уже выводится из кишечника человека. Кроме того, в процессе лиофилизации бактериальные клетки теряют специфические рецепторы, которые помогают им закрепляться на поверхностях, поэтому время и эффективность их пребывания в кишечнике ещё более снижается [3, 4].

При производстве второй группы — жидких пробиотиков — микробные клетки остаются в активном состоянии и способны к колонизации желудочно-кишечного тракта уже через 2 часа после попадания в организм. Однако это возможно лишь в двух случаях:

- а) жидкий пробиотик содержит кислотоустойчивые формы бактерий нормофлоры, способные противостоять высокой кислотности самого препарата и лежащего на его пути желудка — при приеме внутрь («Бифидумбактерин «Бифишка», Наринэ-форте).
- б) жидкий пробиотик имеет низкую кислотность, которую способен выдержать некислотоустойчивый штамм бактерий нормофлоры, а также титр этих бактерий в жидком пробиотике достаточно высок, чтобы хотя бы частично «пробить» кислый барьер желудка (Биовестин, Биовестин-лакто).

Жидкие формы препаратов содержат дополнительный лечебный фактор — продукты метаболизма активных форм живых бактерий. Среди продуктов метаболизма очень важны низкомолекулярные жирные кислоты, которые улетучиваются при лиофилизации. «Бифидумбактерин «Бифишка», Наринэ-форте относятся к группе жидких кислотоустойчивых пробиотиков, поэтому низкомолекулярные жирные кислоты в них остаются сохранными.

При выборе пробиотика для использования в период антибиотикотерапии (или терапии другими препаратами, негативно влияющими на кишечную стенку) предпочтительно выбирать такие пробиотики, которые содержат антибиотикоустойчивые штаммы бактерий нормофлоры — Наринэ-форте (кислото- и антибиотикоустойчивый штамм Наринэ ТНСи) или Биовестин, Биовестин-лакто (некислотоустойчивый, но антибиотикоустойчивый штамм *B. bifidum adolescentis*). В последующий период можно использовать любой из перечисленных выше жидких кислотоустойчивых пробиотиков [1, 2].

Бифидобактерии являются основными представителями нормофлоры кишечника человека. Это вид микроорганизмов, у которого не выявлено патогенных для человека свойств. Именно по этой причине бифидобактерии стали основой для производства многих пробиотиков.

Кисломолочный биопродукт «Бифидумбактерин «Бифишка» основан на штамме *B. bifidum* 791/БАГ. Диетический кисломолочный биопро-

дукт Наринэ-форте содержит ацидофильные бактерии кислотоустойчивого штамма «Наринэ ТНСи» и *B. bifidum* 791/БАГ ГНЦВБ «Вектор». Оба продукта изготовлены по самым современным запатентованным технологиям.

Штаммы «Наринэ ТНСи» и *B. bifidum* 791/БАГ ГНЦВБ «Вектор» имеют повышенную кислотоустойчивость и кислородоустойчивость по сравнению с другими используемыми в производстве в РФ штаммами-пробиотиками. Эти свойства позволяют бифидобактериям «Бифидумбактерина «Бифишка», а также бифидо- и ацидобактериям Наринэ-форте оставаться длительное время жизнеспособными в продукте и помогать тем самым быстрой нормализации собственной микрофлоры организма [2, 5].

Цель работы — оценить эффективность жидких пробиотиков Наринэ-форте и «Бифидумбактерин «Бифишка» у детей с желудочно-кишечными заболеваниями. Наринэ-форте использовался как в период антибиотикотерапии, так и после нее, «Бифидумбактерин «Бифишка» — только после антибиотикотерапии, т. к. кислотоустойчивый штамм *B. bifidum* 791/БАГ не устойчив к антибиотикам.

Для изучения переносимости жидкого пробиотика Наринэ-форте и его влияния на течение основного заболевания, состояние микробиоценоза кишечника у больных с *острыми кишечными инфекциями (ОКИ)* было обследовано 73 пациента.

I группу составили 53 ребенка, в комплекс лечения которых был включён продукт Наринэ-форте. II группа — контрольная (20 детей). В комплекс лечения детей II группы вошли другие разрешенные препараты для коррекции дисбиоза.

В исследовании были использованы следующие методы. *Клинические*: сбор анамнеза заболевания, анамнеза жизни; осмотр педиатра ежедневно во время стационарного лечения и ежемесячно в течение 3 месяцев на послегоспитальном этапе; *клинико-лабораторные*: клинический анализ крови, общий анализ мочи, развернутая копрограмма; *бактериологические*: иммунофлюоресцентный анализ (ИФА) на ротавирус, бактериологические посевы на дисбактериоз и патогенную флору.

В ходе клинического исследования у большинства детей отмечались следующие симптомы: субфебрильная или фебрильная температура тела, катаральные явления со стороны носоглотки, снижение аппетита, повторные рвоты и боли в животе, изменение частоты и характера стула.

Таблица 1 показывает достоверно более быстрое исчезновение таких симптомов, как снижение аппетита, повторные рвоты, боли в животе и жидкий стул

Таблица 1

Сроки исчезновения основных симптомов основного заболевания у детей I и II групп (в процентах)

Симптомы	I группа (n = 53)			II группа-контр. (n = 20)		
	5-й день	7-й день	9-й день	5-й день	7-й день	9-й день
Нормализация температуры тела	88,6	100,0	100,0	20 (p < 0,05)	85,0 (p < 0,05)	90,0 (p < 0,05)
Катаральные явления со стороны носоглотки	37,7	24,5	13,0	35,0	25,0	10,0
Снижение аппетита	32,0	15,0	0,0	70 (p < 0,01)	25 (p < 0,01)	15 (p < 0,01)
Повторные рвоты	5,6	0,0	0,0	25 (p < 0,01)	5,0	0,0
Боли в животе	13,3	0,0	0,0	35,0 (p < 0,01)	5,0	0,0
Жидкий стул	11,0	0,0	0,0	45,0 (p < 0,05)	25,0 (p < 0,01)	5,0
Частота стула	47,0	94,0	100,0	40,0	55,0 (p < 0,01)	90 (p < 0,05)

у детей I группы по сравнению с контрольной уже на 5-й день болезни. В контрольной группе у 25% детей жидкий стул сохранялся до 7-го дня, у 10% — даже до 9 дня болезни. В I группе частота стула нормализовалась почти у всех детей уже к 7-му дню болезни, а в контрольной группе — даже к 9-му дню у 10% детей стул оставался учащенным. Таким образом, сравнение двух групп по перечисленным параметрам, убедительно показало, что у детей исследуемой группы все изучаемые симптомы исчезли на 2–4 дня раньше, чем у детей контрольной группы.

Анализ полученных результатов бактериологических посевов на дисбактериоз показал, что у детей I группы отмечалась более выраженная положительная динамика изменений микробиоценоза кишечника в процессе его коррекции с использованием Наринэ-форте. Достоверные различия между I и II группами после проведенного курса лечения касались увеличения численности *B. bifidum*, нормализации количества *E. Coli* и уменьшения количества патогенных форм *E. Coli*, *Staph. aureus*, *Proteus vulgaris*, *mirabilis* и *Klebsiella oxytoca*. Положительная динамика всех изучаемых показателей у детей I группы через месяц после курса лечения оказалась достоверно более выраженной, чем у детей контрольной группы. Под влиянием Наринэ-форте практически исчезли гемолизующие формы *E. Coli*, *Proteus vulgaris*, *mirabilis* и *Klebsiella oxytoca*, достоверно снизилось количество *Staph. aureus*.

Для оценки эффективности биопродукта «Бифидумбактерин «Бифишка» проведена сравнительная оценка клинко-микробиологических изменений у детей, получавших в комплексной терапии пробиотик «Бифидумбактерин «Бифишка», и у детей с такими же заболеваниями, получавших в терапевтическом комплексе другие пробиотики.

Обследовано 66 детей в возрасте от 8 мес. до 17 лет. По возрасту пациенты распределялись следующим образом: до года — 3 ребенка, от 2 до 3 лет — 2 детей, от 4 до 7 лет — 16 детей и от 8 до 17 лет — 45 детей.

Группы I, II, III — исследуемые (все дети этих трех групп в комплексе лечения получали возрастную дозу «Бифидумбактерина «Бифишка» в течение 3 недель).

- В I группу (14 детей) включены дети с диагнозом *хронический гастродуоденит, ассоциированный с хеликобактер пилори (Hr-инфекцией)*.
- II группу (13 детей) составили больные с диагнозом *хронический гастродуоденит, не ассоциированный с хеликобактер пилори*.
- В III группу (19 детей) включались дети с *пищевой аллергией, аллергическим гастритом, гастроинтестинальной аллергией* (не сенситизированные к белку коровьего молока).

Группы IV, V, VI — контрольные (все дети этих трех групп в комплексе лечения получали не «Бифидумбактерин «Бифишка», а другие пробиотики).

- В IV группу (6 детей) включены дети с диагнозом *хронический гастродуоденит, ассоциированный с хеликобактером (Hr-инфекцией)*.
- V группу (7 детей) составили больные с диагнозом *хронический гастродуоденит, не ассоциированный с хеликобактером*.
- В VI группу (7 детей) включались дети с *пищевой аллергией, аллергическим гастритом, гастроинтестинальной аллергией* (не сенситизированные к белку коровьего молока).

При обследовании использовались клинические и лабораторно-инструментальные методы: сбор анамнеза заболевания, анамнеза жизни, осмотр педиатра ежедневно во время лечения в дневном стационаре в течение 3 недель, фиброгастродуоденоскопия с определением уреазного теста, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, развернутая копрограмма, бактериологические посевы на дисбактериоз (по Р.В. Эпштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанской), клинический анализ крови, общий анализ мочи. Рассчитывались показатели иммунологической реактивности коэффициент фагоцитарной защиты (КФЗ), иммунологический лимфоцитарный показатель (ИЛМП), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).

Таблица 2

Сроки исчезновения клинических симптомов основного заболевания у детей исследуемых и контрольных групп после трехнедельного курса лечения (в днях заболевания, среднее значение)

Клинические симптомы	Исследуемые группы			Контрольные группы		
	I	II	I	II	I	II
	n=14	n=13	n=19	n=6	n=7	n=7
Болевой абдоминальный синдром	3,0±0,7	4,0±0,9	3,0±0,9	6,0±0,8	6,0±0,6	5,0±0,9
Снижение аппетита	3,0±0,5	4,0±0,8	3,0±0,8	4,0±0,9	4,0±0,5	4,0±0,5
Тошнота	2,0±0,9	2,0±0,8	3,0±0,5	4,0±0,6	5,0±0,4	5,0±0,7
Рвота	2,0±0,8	2,0±0,9	3,0±0,4	2,0±0,9	3,0±0,5	3,0±0,8
Метеоризм, урчание, вздутие живота	4,0±0,5	4,0±0,3	4,0±0,5	5,0±0,8	6,0±0,5	6,0±0,4
Нормализация частоты стула (регулярно 1 раз в день)	4,0±0,2	3,0±0,7	3,0±0,9	6,0±0,2	5,0±0,8	6,0±0,5
Склонность к запорам	4,0±0,5	4,0±0,7	4,0±0,8	6,0±0,3	6,0±0,8	6,0±0,9
Нормализация температуры	3,0±0,3	3,0±0,5	3,0±0,3	3,0±0,9	4,0±0,3	4,0±0,9

Все больные I–VI групп до назначения им лечения имели диспептические нарушения (тошнота, отрыжка, чувство тяжести в эпигастрии, чувство быстрого насыщения во время еды, рецидивирующие боли в животе с преимущественной локализацией в области эпигастрия, пилородуоденальной зоне, снижение аппетита). Головные боли, чувство усталости, снижение работоспособности расценивались как проявление дисфункции вегетативной нервной системы. Отмечались также признаки астенического синдрома — раздражительность, плаксивость, головные боли.

При проведении фиброгастроуденоскопии (ФГДС) у детей I–VI групп выявлены следующие изменения: эрозивный вариант хронического гастродуоденита (5 детей), у остальных — проявления распространенного поверхностного гастрита, дуоденита (в виде отека, гиперемии слизистой).

По данным копрограммы, у детей всех групп отмечались умеренно выраженные синдромы: гастритический, дуоденальный, энтеральный, синдром недостаточности желчеотделения, колитический, бродильный. У всех детей был выявлен дисбиоз I–II степени.

Показатели иммунологической реактивности были изменены относительно нормы у детей всех групп (КФЗ и ИЛМП снижены, ЛИИ повышен).

Терапия больным детям назначалась в соответствии с диагнозом, включая диету.

Дети I и IV групп получали 1^В стол, эрадикационные, антихеликобактерные средства (фамотидин, гастрозол, амоксиклав, амоксициллин, фуразолидон, дебол, трихопол). Больные II и V групп получали также 1^В стол, антацидную терапию (маалокс, альмагель), дебол, фуразолидон. Больные III и VI групп получали гипоаллергенную диету, антацидную (маалокс, альмагель) и десенсибилизирующую (тавегил, зиртек или кетотифен) терапию.

Всем детям I, II и III групп в терапевтический комплекс включался пробиотический биопродукт «Бифидумбактерин «Бифишка». Дети IV, V и VI групп получали в комплексной терапии другие пробиотики (аципол, бифиформ, лактофлор).

Через 3 недели после проведенного лечения дети всех шести групп прошли повторное обследование.

В динамике клинической симптоматики после трехнедельного курса лечения отчетливо прослеживалась разница между исследуемыми и контрольными группами в скорости купирования целого ряда симптомов (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что после трехнедельного курса лечения основного заболевания у детей всех трех исследуемых групп (получавших в комплексе лечения «Бифидумбактерин «Бифишка») на 2–3 дня раньше, чем у детей трех контрольных групп (получавших другие пробиотики) исчезала тошнота и склонность к запорам, нормализовалась частота стула. Детям II и III групп удалось справиться с метеоризмом, урчанием и вздутием живота на 2–3 дня раньше, чем детям V и VI контрольных групп. «Бифидумбактерин «Бифишка» выявил способность быстро восстанавливать двигательную активность кишечника, поэтому давал стойкий результат при коррекции дисбиозов, особенно сопровождавшихся усилением бродильных процессов (учащенный неоформленный стул, метеоризм, кишечный дискомфорт).

Представляется важным, что у больных исследуемых групп при наличии сопутствующего острого респираторного заболевания или обострения хронического тонзиллита, сопровождающихся повышением температуры, нормализация температуры наступала на 1–2 дня раньше, чем у детей контрольных групп в аналогичной ситуации.

КФЗ повысился по сравнению с показателями до лечения во всех группах. Особенно выраженным было его повышение в I и II группах ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ со-

ответственно). ИЛИМП также достоверно возрастал во всех группах, $p < 0,01$ между всеми парами групп. Эти данные доказывают эффективность противодействия исследуемых пробиотиков проявлению синдрома эндогенной интоксикации.

В ближайшее время выходит в свет *новая форма жидкого пробиотика* Бифидумбактерина Бифишка — *Бифидумбактерин 791 БАГ с антиоксидантом*, эффективного не только при дисбактериозе. В биопродукте используется антиоксидант дигидрокверцетин из сибирской лиственницы. Исследования показали, что антиоксидантная активность нового биопродукта в 5 раз выше, чем у витамина С — известного антиоксиданта. Этот эффект можно объяснить тем, что во время выращивания бифидобактерий в бифидумбактерине 791 БАГ с дигидрокверцетином, образуются многочисленные (аминокислотные, липидные, пептидные и др.) антиоксиданты более значительного и разнообразного антиоксидантного потенциала, чем только один водорастворимый витамин С. Бифидобактерии 791 БАГ с антиоксидантом после колонизации ЖКТ способствуют повышению уровня гемоглобина крови. Это активизирует основной обмен в организме, который, как правило, снижен при болезнях и старении. Активизация обмена повышает насыщение организма кислородом, а антиоксидант — дигидрокверцетин — эффективный «тушитель» вредных кислородных радикалов, высокий уровень которых, одна из главных причин приводящих к старению.

Выводы

1. Проведенные исследования показали целесообразность и более высокую по сравнению с аналогами эффективность использования жидких пробиотиков Наринэ-форте и «Бифидумбактерин «Бифишка» для оптимизации устранения дисбиоза у детей с желудочно-кишечными заболеваниями.
2. Применение Наринэ-форте и «Бифидумбактерина «Бифишка» при дисбиозе позволяет достоверно ускорить положительную клиническую динамику и сроки восстановления микробиоценоза кишечника у детей по сравнению с пациентами, получавшими в коррекции кишечной флоры другие пробиотики (аципол, бифиформ, линекс, лактофлор и другие).
3. Наринэ-форте обладает наиболее выраженным бифидогенным эффектом.
4. Оба биопродукта быстрее и эффективнее других пробиотиков способствуют нормализации

◆ Информация об авторе

Пирогова Зинаида Ивановна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
E-mail: zinap2005@list.ru.

количества кишечной палочки, уменьшению или исчезновению её патогенных форм, снижению кокковых форм, исчезновению протей и клебсиеллы.

5. «Бифидумбактерин «Бифишка» способствует улучшению иммунологической реактивности организма пациентов.
6. Использование обоих исследованных пробиотиков не сопровождается развитием побочных явлений (в том числе и при вторичной лактазной недостаточности), они могут применяться длительно, т.к. эффективны и безопасны. Положительный результат достигается за 12–14 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Н.Ж., Пирогова З.И. Нарушения микробного пейзажа человека и пути их коррекции // Клиническое питание. — 2005. — № 3. — С. 32–34.
2. Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей: Метод. пособие для врачей // МЗСР РФ ГОУ ВПО СПбГПМА. — СПб, 2006. — 33 с.
3. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // Детские инфекции. — 2007. — № 3. — С. 64–69.
4. Михайлов И.Б., Корниенко Е.А. Применение про- и пребиотиков при дисбактериозе кишечника у детей. Методическое пособие для врачей-педиатров. — Санкт-Петербург, 2004. — 13 с.
5. Сафонова М.А., Кузнецов О.Ю. Пробиотические препараты для коррекции микробиоценологических нарушений кишечника // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 49–54.

OPTIMIZATION OF DYSBIOSIS PREVENTION AND CORRECTION IN CHILDREN WITH GASTROINTESTINAL DISTURBANCE

Pirogova Z. I.

◆ **Resume.** Dysbiosis prevention and correction in children with gastrointestinal disturbance is the most disputable and currently central problem of modern gastroenterology. In the article are summarized studding resultes of liquid probiotics “Bifidumbacterinum “Bifishka” and Narine-forте effectiveness for gastrointestinal disturbance remedial measures optimization.

◆ **Key words:** retinopathy of prematurity; retinal detachment; retinal function.

Pirogova Zinaida Ivanovna — Associate Professor, Department of pediatrics and neonatology. North-West State medical I.I. Mechnikov university. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation.
E-mail: zinap2005@list.ru.

© Г.А. Сулова, С.Н. Львов,
Д.А. Земляной

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

Резюме. В статье приведены результаты исследования состояния здоровья и физического развития учащихся 10 и 11-летнего возраста. Выявлено, что гармоничное физическое развитие имеют 59,9 % школьников. Силовые возможности каждого третьего школьника лежат в пределах значений «ниже среднего». Проанализированы зависимости физиометрических показателей от пола и возраста.

Ключевые слова: состояние здоровья; группа здоровья; жизненная емкость легких; мышечная сила кисти; индекс массы тела.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в Российской Федерации состояние здоровья детей и подростков характеризуется тенденцией к росту заболеваемости по ряду нозологических форм, значительной распространенностью хронических заболеваний, снижением количества здоровых детей [2, 3, 4, 6, 8, 14]. Одним из интегральных показателей состояния здоровья детей и эффективным способом гигиенической диагностики донозологических состояний является физическое развитие. Переход к предметному обучению на средней ступени школьного образования, когда имеет место интенсификация учебной нагрузки, совпадает с началом пубертатного периода, периода активных изменений в различных органах и системах детей [1, 15, 17, 19]. В связи с этим изучение показателей физического развития школьников является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние здоровья школьников 10 и 11-летнего возраста и оценить показатели физического развития в зависимости от пола и возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подготовка и проведение исследования проводились в соответствии с установленной нормативной документацией [11, 12]. В основу исследования положены данные скрининга школьников 10 и 11-летнего возраста, обучающихся в четвертых и пятых классах школ Невского района и Калининского районов Санкт-Петербурга. В соответствии с правилами возрастной группировки, учитывая, что возрастной интервал для детей старше 7 лет составляет 1 год, возраст определяли следующим образом: $n \pm 0,6$, где n — возраст в годах на момент исследования. 10-летним считался ребенок от 9 лет 6 месяцев 1 дня до 10 лет 5 месяцев 29 дней.

Обязательным условием включения в обследование было добровольное письменное информированное согласие законных представителей школьника.

Для оценки физического развития использовали: 1) соматометрические показатели: длина тела (ДТ), масса тела (МТ), окружность грудной клетки (ОГК), окружность головы (ОГ); 2) физиометрические показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), мышечная сила руки (ДМ) [16]. Обе группы показателей обследованных детей оценивали путем сопоставления с центильной шкалой для данных возрастных групп [2, 5, 9].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1. Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей: $Me (P_{25}-P_{75})$. Анализ достоверности различий между группами осуществляли с использованием методов непараметрической статистики (U-тест Манна-Уитни). За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$ [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было обследовано 459 детей, учащихся на младшей и средней ступенях школьного образования, из них девочек было 50,5 %, мальчиков — 49,5 % человек. Мальчиков 10 лет было 125 (27,23 %)

УДК: 616-053.5

Таблица 1

Гендерные различия в распределении учащихся по группам здоровья: абс (%)

Группа здоровья	Мальчики (n=157)	Девочки (n=173)	Всего (n=330)
I	23 (14,65 %)	14 (8,09 %)	37 (11,21 %)
II	85 (54,14 %)	95 (54,91 %)	180 (54,55 %)
III	44 (28,03 %)	62 (35,84 %)	106 (32,12 %)
IV	5 (3,18 %)	2 (1,16 %)	6 (2,12 %)

Таблица 2

Наличие отклонений в состоянии здоровья учащихся: абс (%)

Отклонения	Мальчики 10 лет (n=84)	Девочки 10 лет (n=95)	Мальчики 11 лет (n=73)	Девочки 11 лет (n=78)
Состояние опорно-двигательной системы				
Нарушение осанки, наличие плоскостопия	9 (10,7 %)	23 (24,2 %)	26 (35,6 %)	24 (30,8 %)
Состояния зрительного аппарата				
Снижение зрения	17 (20,2 %)	28 (29,5 %)	21 (28,8 %)	28 (35,9 %)
Группа здоровья				
I	13 (15,48 %)	7 (7,37 %)	10 (13,7 %)	7 (8,97 %)
II	50 (59,52 %)	55 (57,89 %)	35 (47,95 %)	40 (51,28 %)
III	19 (22,62 %)	33 (34,74 %)	25 (34,25 %)	29 (37,18 %)
IV	2 (2,38 %)	0 (0 %)	3 (4,11 %)	2 (2,56 %)

человек, девочек 10 лет — 125 (27,23 %), мальчиков 11 лет — 102 (22,23 %), девочек 11 лет — 107 (23,31 %) человек.

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

Были проанализированы данные, полученные при выкопировке данных из учетной формы № 026/у-2000 «Медицинская карта школьника». Сравнительный анализ состояния здоровья учащихся показал, что только 11,21 % детей имеют I группу здоровья, достоверных различий по половому и возрастному принципам деления не установлено (табл. 1).

Наиболее часто у учащихся выявлены изменения со стороны опорно-двигательной системы и зрительного аппарата (табл. 2).

Более чем у трети младшеклассников были выявлены патология глаз и его придаточного аппарата, включая аномалии рефракции, миопию I–III степени, гиперметропию I–III степени и астигматизм. Динамика выявления миопии слабой степени представлена в таблице 3.

Таблица 3

Частота встречаемости миопии слабой степени: абс (%)

Аномалия рефракции	8 лет	9 лет	10 лет	11 лет
Миопия слабой степени	11 (10,1 %)	33 (21,6 %)	42 (26,3 %)	45 (31,7 %)

Анализ распространенности заболеваний глаз в зависимости от половой принадлежности показал статистически значимое увеличение встречаемости патологий у девочек ($p=0,04$).

Анализ распространенности миопии показывает, что частота встречаемости данной патологии резко возрастает к 4–5 классу: с 22,2 % до 34,8 % ($p<0,001$). При переходе к предметному обучению растет количество детей с миопией средней и высокой степени, а встречаемость функциональных расстройств глаза падает в 4,4 раза: с 10,6 % у детей на I ступени обучения до 2,5 % на второй ($p<0,01$).

Полученные результаты согласуются с данными многочисленных исследований [2, 7, 10, 18] и свидетельствуют об интенсивном воздействии учебного процесса на состояние здоровья детей, в связи с чем стоит очевидный вопрос о необходимости рационализации учебного процесса и своевременного определения факторов риска для предотвращения повышения не только количества детей с миопией, но и степени миопии.

АНАЛИЗ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Анализ характера распределения исследуемых антропометрических показателей с помощью статистических параметров (Средняя арифметическая —

Таблица 4

Характеристики распределения антропометрических показателей

Признак	Возраст, лет	Мальчики					Девочки				
		Me	Mo	M	As	E	Me	Mo	M	As	E
ДТ, см	10	141,0	139,0	141,3	-0,14	0,60	141,0	141,0	140,5	0,13	-0,01
	11	146,8	146,0	146,8	0,35	0,03	146,0	–	145,4	-0,13	0,98
МТ, кг	10	35,0	–	36,3	1,61	4,34	34,0	29,0	35,7	1,15	1,36
	11	39,0	–	41,2	1,71	5,08	38,0	38,0	38,6	0,82	0,74
ОГК, см	10	67,0	67,0	68,3	0,76	0,98	66,0	69,0	67,4	0,76	0,39
	11	70,0	69,0	71,0	1,06	2,63	68,0	65,0	69,6	0,88	0,49
ОГ, см	10	53,5	54,0	53,3	-0,25	0,66	53,0	53,0	53,0	2,41	13,84
	11	54,0	54,0	53,8	-1,77	12,66	53,0	53,0	53,1	0,66	4,01

М, Мо — Мо, Медиана — Ме, коэффициенты асимметрии — As и эксцесса — E) позволил выявить ряд особенностей (табл. 4).

Так, при анализе соотношений М, Мо и Ме и у мальчиков, и у девочек обеих возрастных групп М ДТ больше значения Мо, причем значения М близки значениям Ме. ДТ характеризуется коэффициентом асимметрии с разным знаком. Коэффициент эксцесса был выше критических значений. Сопоставление М, Мо и Ме показателей МТ и ОГК показало их различия: во всех группах средняя арифметическая МТ и ОГК больше значений Мо и Ме, причем различия значительно более выражены, чем для ДТ. Это указывает на выраженную правостороннюю асимметрию признаков. Также во всех группах выявлены положительные коэффициенты As и E, их величины существенно превышали критические значения параметров нормального распределения. Для показателей МТ и ОГК выявлен выраженный коэффи-

циент эксцесса, что свидетельствует о достаточной однородности данных. Сходные характеристики МТ и ОГК обусловлены высокой корреляционной связью этих двух показателей. Полученные данные свидетельствуют, что распределение изучаемых показателей отличается от нормального.

Результаты проведенного исследования показали, что гармоничное физическое развитие имели 59,9% школьников (64,7% девочек и 55,1% мальчиков) (рис. 1). У детей с гармоничным развитием определили соматотип. Наиболее частый тип — мезосоматический, статистически значимых отличий по половому признаку не выявлено (табл. 5).

Таблица 5

Соматотип школьников Санкт-Петербурга: абс (%)

Пол	N набл.	Макро-соматотип	Мезо-соматотип	Микро-соматотип
Мальчики	125	11 (8,8%)	101 (80,8%)	13 (10,4%)
Девочки	150	10 (6,7%)	119 (79,3%)	21 (14%)

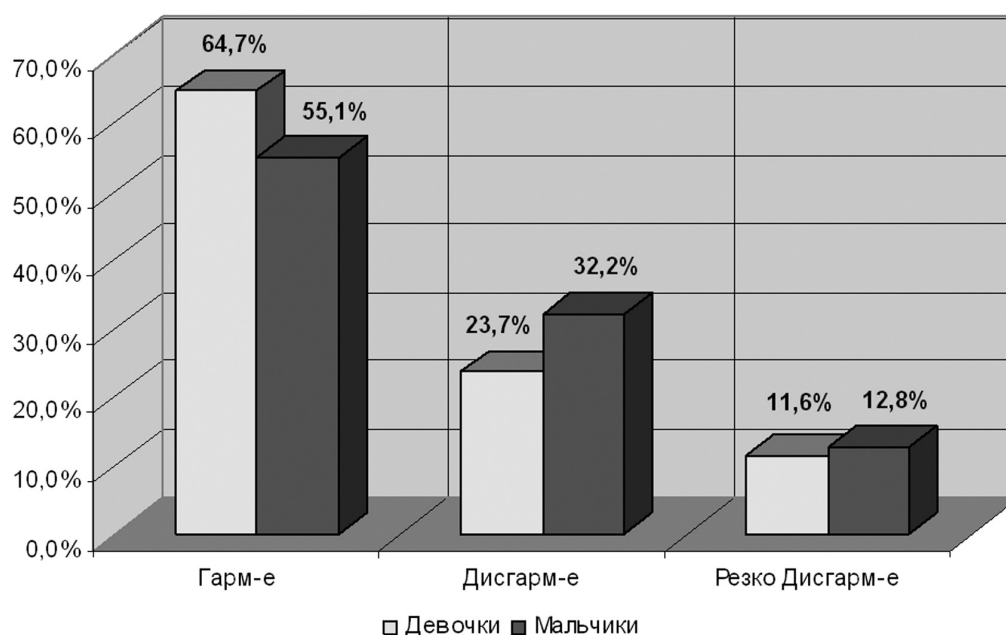


Рис. 1. Гармоничность развития школьников Санкт-Петербурга

Таблица 6

Распределение школьников по показателям физического развития: абс (%)

Показатель измерения	Зона	Мальчики		Девочки	
		10 лет	11 лет	10 лет	11 лет
ДТ, см	очень низкий	2 (1,6 %)	0 (0 %)	3 (2,4 %)	2 (1,9 %)
	низкий	2 (1,6 %)	2 (2 %)	9 (7,2 %)	4 (3,7 %)
	ниже среднего	18 (14,4 %)	12 (11,8 %)	19 (15,2 %)	14 (13,1 %)
	средний	65 (52 %)	56 (54,9 %)	62 (49,6 %)	68 (63,6 %)
	выше среднего	24 (19,2 %)	17 (16,7 %)	21 (16,8 %)	10 (9,3 %)
	высокий	9 (7,2 %)	9 (8,8 %)	8 (6,4 %)	6 (5,6 %)
	очень высокий	5 (4 %)	6 (5,9 %)	3 (2,4 %)	3 (2,8 %)
МТ, кг	очень низкий	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (0,8 %)	0 (0 %)
	низкий	8 (6,4 %)	1 (1 %)	5 (4 %)	5 (4,7 %)
	ниже среднего	10 (8 %)	8 (7,8 %)	18 (14,4 %)	13 (12,1 %)
	средний	58 (46,4 %)	40 (39,2 %)	52 (41,6 %)	62 (57,9 %)
	выше среднего	17 (13,6 %)	19 (18,6 %)	16 (12,8 %)	11 (10,3 %)
	высокий	13 (10,4 %)	4 (3,9 %)	15 (12 %)	8 (7,5 %)
	очень высокий	19 (15,2 %) (2)	29 (28,4 %) (1, 2)	18 (14,4 %)	8 (7,5 %) (1)
ОГК, см	очень низкий	2 (1,7 %)	2 (2,3 %)	3 (2,6 %)	0 (0 %)
	низкий	1 (0,8 %)	6 (7 %)	2 (1,7 %)	1 (1 %)
	ниже среднего	7 (5,9 %)	1 (1,2 %)	7 (6,1 %)	7 (7,1 %)
	средний	44 (37 %)	33 (38,4 %)	55 (47,8 %)	46 (46,9 %)
	выше среднего	19 (16 %)	17 (19,8 %)	15 (13 %)	20 (20,4 %)
	высокий	21 (17,6 %)	10 (11,6 %)	9 (7,8 %)	13 (13,3 %)
	очень высокий	25 (21 %)	17 (19,8 %)	24 (20,9 %) (3)	11 (11,2 %) (3)
ОГ, см	очень низкий	14 (11,5 %)	7 (8,1 %)	1 (0,8 %)	4 (4,3 %)
	низкий	22 (18 %)	7 (8,1 %)	5 (4 %)	10 (10,9 %)
	ниже среднего	3 (2,5 %)	19 (22,1 %)	42 (33,6 %)	17 (18,5 %)
	средний	73 (59,8 %)	47 (54,7 %)	69 (55,2 %)	58 (63 %)
	выше среднего	9 (7,4 %)	0 (0 %)	6 (4,8 %)	2 (2,2 %)
	высокий	0 (0 %)	3 (3,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	очень высокий	1 (0,8 %)	3 (3,5 %)	2 (1,6 %)	1 (1,1 %)
ИМТ	очень низкий	1 (0,8 %)	2 (2 %)	1 (0,8 %)	2 (1,9 %)
	низкий	4 (3,2 %)	4 (3,9 %)	4 (3,2 %)	3 (2,8 %)
	ниже среднего	14 (11,2 %)	8 (7,8 %)	11 (8,8 %)	10 (9,3 %)
	средний	56 (44,8 %)	44 (43,1 %)	51 (40,8 %)	51 (47,7 %)
	выше среднего	19 (15,2 %)	13 (12,7 %)	22 (17,6 %)	15 (14 %)
	высокий	17 (13,6 %)	16 (15,7 %)	15 (12 %)	15 (14 %)
	очень высокий	14 (11,2 %)	15 (14,7 %)	21 (16,8 %)	11 (10,3 %)

Статистически значимые различия: (1) – $p < 0,001$, (2) – $p < 0,05$, (3) – $p < 0,05$.

В то же время практически каждый третий ребенок имел отклонения физического развития: у 18,1 % девочек и 12,3 % мальчиков отмечался значительный дефицит массы тела, соответственно 11,2 % девочек и 21,1 % мальчиков имели избыточную массу тела (табл. 6).

Установлено статистически значимое увеличение (с 15,2 % до 28,4 %, $p < 0,05$) численности мальчиков 11 лет с очень высокими значениями массы тела

по сравнению с 10-летними сверстниками; количество девочек с очень высокими значениями массы тела в 11-летнем возрасте оказалось практически в 4 раза меньше, чем сверстников-мальчиков (28,4 % и 7,5 % соответственно, $p < 0,001$). Также отмечено практически двухкратное снижение численности 11-летних девочек с очень высокими показателями ОГК по сравнению с 10-летними девочками (20,9 % и 11,2 % соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 7

Сравнительная характеристика физического развития, Ме (P_{25} – P_{75})

Показатель	Мальчики		Девочки	
	10 лет (n=125)	11 лет (n=102)	10 лет (n=125)	11 лет (n=107)
ДТ, см	141,0 (137,5–145,5)	146,8 (141,5–151,0)	141,0 (136,0–145,5)	146,0 (142,0–150,0)
МТ, кг	35,0 (31,0–39,8)	39,0 (35,0–47,0)	34,0 (29,0–40,0)	38,0 (34,0–42,0)
ОГК, см	67,0 (64,0–72,0)	70,0 (67,0–74,0)	66,0 (62,0–71,0)	68,0 (65,0–72,5)
ОГ, см	53,5 (52,0–54,0) ⁽²⁾	54,0 (53,0–55,0) ⁽¹⁾	53,0 (52,0–54,0)	53,0 (52,0–54,0)
Статистически значимые различия в сравнении с девочками-однолетками: ⁽¹⁾ – $p < 0,01$, ⁽²⁾ – $p < 0,05$				

Таблица 8

Характеристики распределения показателей длины тела, массы тела, окружности грудной клетки и окружности головы

Признак	Возраст, лет	Мальчики					Девочки				
		Ме	Мо	М	As	Е	Ме	Мо	М	As	Е
ДМ, кг	10	14,3	10,0	14,7	0,155	–0,816	12,0	10,0	13,2	0,688	0,038
	11	18,2	14,0	17,6	0,349	0,202	14,1	20,0	15,0	0,246	–0,589
ЖЕЛ, мл	10	1750,0	–	1756,4	0,200	0,246	1600,0	1600,0	1669,7	0,918	1,774
	11	2000,0	2000,0	1926,0	–0,079	–0,123	1800,0	–	1802,8	1,017	1,545

Сравнительный анализ антропометрических показателей мальчиков и девочек представлен в таблице 7.

Анализ имеющихся данных позволяет сделать вывод, что в исследуемых возрастных группах мальчики и девочки по антропометрическим показателям практически не отличаются друг от друга, за исключением показателей окружности головы (у мальчиков в обеих возрастных группах значения ОГ превышали таковые у девочек-сверстниц).

Характер распределения полученных данных позволил сделать вывод о том, что физиометрические показатели не подчиняются закону нормального распределения (табл. 8).

Сравнение функциональных показателей с референтными значениями позволило установить, что силовые возможности каждого третьего школьника лежат в пределах значений «ниже среднего» (табл. 9).

В возрастной группе 10 лет доля мальчиков с мышечной силой ниже средних значений меньше по отношению к девочкам, а со средними значениями — превышает таковую у сверстниц.

Для респираторных показателей характерна обратная картина: среди девочек средние показатели встречались статистически значимо чаще, чем среди их ровесников (47,6% и 30,9% соответственно, $p < 0,05$). У девочек в 11 лет ситуация меняется: жи-

Таблица 9

Распределение школьников по функциональным показателям: абс (%)

Показатели и варианты значений	Мальчики		Девочки	
	10 лет	11 лет	10 лет	11 лет
Мышечная сила правой кисти, кг				
	n=106	n=80	n=104	n=70
ниже средних	44 (41,5%) ⁽¹⁾	31 (38,8%)	61 (58,7%)	30 (42,9%)
средние	43 (40,6%) ⁽¹⁾	40 (50%)	25 (24%)	26 (37,1%)
выше средних	19 (17,9%)	9 (11,3%)	18 (17,3%)	14 (20%)
Жизненная емкость легких, мл				
	n=110	n=77	n=103	n=72
ниже средних	70 (63,6%) ⁽¹⁾	34 (44,2%) ⁽²⁾	41 (39,8%)	44 (61,1%)
средние	34 (30,9%) ⁽¹⁾	40 (51,9%) ⁽²⁾	49 (47,6%)	20 (27,8%)
выше средних	6 (5,5%)	3 (3,9%)	13 (12,6%)	8 (11,1%)
Статистически значимые различия в сравнении с девочками-однолетками: ⁽¹⁾ – в возрасте 10 лет ($p < 0,05$); ⁽²⁾ – в возрасте 11 лет ($p < 0,05$)				

Таблица 10

Статистические параметры показателей силы сжатия кисти и жизненной емкости легких, Me (P_{25} - P_{75})

Показатель	Мальчики		Девочки	
	10 лет	11 лет	10 лет	11 лет
ДМ, кг	14,3 (10,0–18,0) ⁽¹⁾	18,2 (14,0–20,0) ⁽²⁾	12 (10,0–15,9)	14,1 (20,0–18,5)
СПМ, см	1750 (1500–2000) ⁽³⁾	2000 (2000–2100) ⁽⁴⁾	1600 (1600–1900)	1800 (1500–2000)
Статистически значимые различия в сравнении с девочками-однолетками: ⁽¹⁾ – $p < 0,01$; ⁽²⁾ – $p < 0,01$; ⁽³⁾ – $p < 0,01$; ⁽⁴⁾ – $p < 0,05$				

ненная емкость легких не соответствует возрастным нормативам у 61,1 % и на 20 % снижается доля детей со средними значениями.

Сравнительный анализ физиометрических показателей по гендерному признаку представлен в таблице 10.

Полученные данные свидетельствуют о наличии признаков полового диморфизма, что сопровождается неодинаковым темпом развития мышечной и дыхательной систем у обоих полов. Например, силовые возможности мальчиков 10 и 11 лет достоверно превышают силовые возможности девочек-сверстниц; показатель жизненной емкости легких также статистически значимо выше у мальчиков обоих возрастов.

ВЫВОДЫ

1. Среди школьников в возрастной группе 10–11 лет доля практически здоровых детей не превышает 11,2%.
2. Гармоничное физическое развитие выявлено у 59,9% школьников младших классов.
3. Силовые возможности обследованных школьников находятся ниже средних значений в 38,8–58,7% случаев; при этом установлены статистически значимые отличия в физиометрических показателях: мышечная сила и показатели ЖЕЛ мальчиков статистически значимо превышают таковые у сверстниц.
4. Исходя из полученных данных, улучшение состояния здоровья школьников является одним из главных направлений в деятельности образовательных и лечебных учреждений. В рамках продолжения данного исследования планируется поиск причинно-следственных факторов для формирования здоровьесберегающих подходов с целью улучшения здоровья подрастающего поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ануфриева Е.В. Статистический анализ данных физического развития подростков Свердловской области для составления оценочных таблиц / Т.А. Маслакова, Е.В. Ануфриева, Г.М. Насыбуллина // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 79–82.
2. Баранов А.А. Особенности состояния здоровья современных школьников / А.А. Баранов, Л.М. Сухарева // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5. – № 5. – С. 14–19.
3. Баранов А.А. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: Руководство для врачей / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 432 с.
4. Баранов А.А. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, А.Г. Ильин, В.Р. Кучма // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 4–8.
5. Баранов А.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина. – М.: НЦЗД РАМН. – 2008. – 216 с.
6. Доклад «Аналитические материалы о положении детей в Санкт-Петербурге. 2011 год» // Доступно по URL: <http://www.homekid.ru>.
7. Иванова И.В. Аномалии рефракции у школьников – распространенность и влияние на качество жизни ребенка / И.В. Иванова, Н.Л. Черная, Т.Н. Нечаева, И.Ф. Шкирева, Е.Б. Сякина // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 6. – С. 17–20.
8. Львов С.Н. Состояние здоровья детей младшего и среднего школьного возраста, проживающих в мегаполисе / Д.А. Земляной, В.В. Хорунжий, Е.С. Крутова, О.С. Львова, А.В. Филиппов // Мат. VI Рос. форума «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний (14–15.05.2012)». – СПб. – С. 108–109.
9. Методические рекомендации оценки физического развития и состояния здоровья детей и подростков, изучение медико-социальных причин формирования отклонений в здоровье (Утв. гос. ком. сан-эпид. надзора РФ 17 марта 1996 г., № 01–19/31–17).
10. Пичужкина Н.М. Факторы риска формирования миопии у детей / Н.М. Пичужкина, А.В. Коновалова // Материалы X Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. – Москва. – 2007. – Книга 1. – С. 653–655.
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14.03.1995 г. № 60 «Об утверждении инструк-

- ции по проведению профилактических осмотров детей дошкольного и школьного возрастов на основе медико-экономических нормативов» (Приложение «Инструкция по проведению профилактических осмотров детей дошкольного и школьного возрастов на основе медико-экономических нормативов»).
12. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 21.09.2006 г. № 387-р «Об усилении взаимодействия детских амбулаторно-поликлинических и образовательных учреждений по укреплению здоровья детей».
 13. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера. — 2002.
 14. *Руденко Н.Н.* Особенности состояния здоровья школьников Санкт-Петербурга / Н.Н. Руденко, И.Ю. Мельникова // Вопросы практической педиатрии. — 2010. — Т. 5. — № 2. — С. 121–123.
 15. *Скоблина Н.А.* Результаты изучения физического развития московских и киевских школьников / Н.А. Скоблина, А.Г. Платонова // Гігієна населених місць. — Киев. — 2010. — № 56. — С. 282–287.
 16. *Ставицкая А.Б.* Методика исследования физического развития детей и подростков / А.Б. Ставицкая, Д.И. Арон. — Москва, 1959. — 76 с.
 17. *Суворова А.В.* Показатели физического развития учащихся в школах с различной формой организации учебного процесса // Материалы 3-го все-
 российского конгресса с международным участием по школьной и университетской медицине. — М.: Изд. Научного центра здоровья детей РАМН. — 2012. — С. 406–408.
 18. *Черная Н.Л.* Распространённость и медико-социальная значимость патологии органа зрения среди учащихся школ разного типа / Н.Л. Черная, И.В. Иванова, Т.Н. Нечаева, И.Ф. Шкирева, Е.Б. Сякина // Детская больница. — 2008. — № 4(34). — С. 19–22.
 19. *Шамигулов Ф.Б.* Оценка состояния здоровья школьников при переходе на предметное обучение / Ф.Б. Шамигулов, С.Г. Ахмерова, В.В. Николаева // Медицинский вестник Башкортостана. — 2009. — № 4. — С. 7–11.

FEATURES OF THE STATE OF HEALTH AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOL STUDENTS OF ST. PETERSBURG

Suslova G.A., Lvov S.N., Zemlyanoy D.A.

◆ **Resume.** In article are given the results of research of a state of health and physical development of school students. It's revealed that 59.9% of schoolboy have harmonious physical development. Power opportunities of every third school student lie within values "below an average". Dependences of physiometric indicators on a sex and age are analyzed.

◆ **Key words:** state of health; group of health; vital capacity of lungs; muscular force of a brush; BMI.

◆ Информация об авторах

Суслова Галина Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой реабилитологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: gasdoc@mail.ru.

Львов Сергей Николаевич — к.м.н., профессор кафедры общей гигиены. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dekanatspma@mail.ru.

Земляной Дмитрий Алексеевич — асс. кафедры общей гигиены. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zemlianoj@mail.ru.

Suslova Galina Anatolyevna — MD, PhD, Professor, Head of Rehabilitation Department of Postgraduate Education Faculty. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: gasdoc@mail.ru.

Lvov Sergey Nikolayevich — MD, PhD, Professor, Department of General Hygiene. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dekanatspma@mail.ru.

Zemlyanoy Dmitriy Alekseyevich — Assistant Professor, Department of General Hygiene. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zemlianoj@mail.ru.

© Т. Н. Никитина

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

Резюме. Проведено обследование 25 пациентов 5–17 лет после первичной и вторичной имплантации интраокулярных линз. Наименее реактивное течение послеоперационного периода, в сочетании с наилучшим функциональным результатом, оказалось свойственным интраокулярным линзам модели AcrySof (Alcon). Лучшие функциональные результаты остроты зрения и бинокулярность были получены при вторичной имплантации интраокулярных линз, выполненной детям с афакией старше 7 лет, которые получали активное плеоптическое лечение до и после операции.

Ключевые слова: врожденная катаракта; афакия; вторичная имплантация интраокулярных линз; амблиопия; плеоптическое лечение.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 13,4–24,2 % случаев причиной слабовидения у детей раннего возраста является врожденная катаракта (6 случаев катаракты на 10 000 новорожденных). Из них односторонние катаракты встречаются в 45 % случаев [1, 2, 3].

Врожденные катаракты могут быть наследственными (25–33 %), развиваться на почве генных, геномных и хромосомных мутаций (болезнь Дауна, синдромы Марфана, Маркезани, галактоземия и др.) или возникать под действием тератогенных факторов (инфекционные заболевания — краснуха, герпес, цитомегаловирус, грипп, токсоплазмоз, ионизирующая радиация и др.), особенно опасных на 3–7-й неделях внутриутробного развития.

Врожденные катаракты редко представляют собой изолированное поражение хрусталика и достаточно часто (в 37,1–77,3 % случаев) сочетаются с другими патологическими изменениями органа зрения (косоглазие, нистагм, микрофтальм, микрокорнея, дистрофии роговицы, сетчатки, хороидеи, атрофия зрительного нерва), а также других органов и систем организма ребенка [3, 4, 6, 11].

Лечение детей с врожденной катарактой представляет собой комплексную проблему, решение которой определяется оптимальным, дифференцированным для каждого случая возрастом, в котором следует выполнить операцию и осуществить выбор вида оперативного пособия. Кроме того, достаточно важным обстоятельством является послеоперационная коррекция афакии и активное плеопто-ортоптическое лечение прооперированных детей [2, 3, 4, 8, 9].

Как известно, оптимальным общепризнанным способом коррекции афакии в настоящее время является имплантация интраокулярных линз (ИОЛ). Однако в детском возрасте эти «стандарты» не всегда применимы. Отчасти это связано с незавершенным ростом глазного яблока и, соответственно, с незавершенным рефрактогенезом [Зубарева Л. Н., 1993; Аветисов С. Э. и др., 2002]. Отчасти — со свойственной детям раннего возраста гиперреактивностью и частым развитием бурной воспалительной реакции со стороны структур глазного яблока. На высокий (от 4,5 % до 100 %) риск развития воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде указывают М. Т. Азнабаев (1987); А. В. Хватова, Т. Б. Круглова (1996); D. A. Hiles, B. A. Watson; J. P. Burke et al. (1979); A. Vasavada, H. Chauhan; J. Zwaan et al. (1994), P. C. Jacoby et al. (2001). Соответственно, и подходы к интраокулярной коррекции послеоперационной афакии на сегодняшний день не однозначные. Наиболее спорным вопросом при этом является выбор возраста, в котором оптимально проводить интраокулярную коррекцию [4, 5, 6, 8, 12, 14, 16].

Некоторые офтальмохирурги предпочитают имплантировать ИОЛ одномоментно с экстракцией катаракты, начиная с 1-летнего возраста ребенка [Круглова Т. Б., Кононов Л. Б. (2010); Азнабаев М. Т. (1987); Сидоренко Е. И. (2005)]. Другие — выполнить экстракцию врожденной катаракты (при наличии соответствующих показаний) в первые месяцы жизни, а затем, уже по достижении ребенком 5–6-летнего возраста, произвести вторичную имплантацию ИОЛ [Азнабаев М. Т. (1987); Пер-

УДК: 617.741-004.1+616-053.2

шин К. Б., Малютин И. С. (2005); Veneza D., Cohen E. (1996); Jacoby P. C. (2001)]. До этапа же вторичной имплантации ИОЛ ребенку осуществляют контактную коррекцию афакии и плеоптическое лечение [Зубарева Л. Н., (1993); Аветисов С. Э. с соавт. (2000)].

В то же время, в доступной литературе отсутствуют сведения о результатах плеоптического лечения таких детей. При этом представляют интерес сведения о том, при какой остроте зрения ребенка осуществляется второй этап лечения врожденной катаракты — вторичная имплантация ИОЛ.

Кроме того, остается также актуальным вопрос выбора модели имплантируемой линзы, в зависимости от анатомического состояния глаза ребенка [3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилась оценка динамики зрительных функций и особенностей течения послеоперационного периода у детей после первичной и вторичной имплантации ИОЛ.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили результаты наблюдения за 25 детьми (31 глаз) в возрасте 5–17 лет, находившимися на стационарном лечении в отделении микрохирургии глаза Университетской клиники в 2010–2012 гг. Все дети проходили стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, офтальмоскопию, бинокулометрию, скиаскопию, А- и В-сканирование глазного яблока. Для расчета ИОЛ проводили офтальмометрию и эхобиометрию.

Тактика лечения определялась клиническим типом врожденной катаракты, возрастом и психосоматическим состоянием ребенка. В зависимости от нозологической характеристики, все пациенты нами были разделены на две группы.

В первую группу вошли дети с врожденной катарактой, которым была произведена первичная имплантация ИОЛ. По возрасту дети были распределены следующим образом: 5–7 лет — 6 детей (9 глаз); 8–10 лет — 5 детей (6 глаз) и 11–17 лет — 4 ребенка (4 глаза). Односторонняя катаракта была у 11 детей, а 4 ребенка имели двустороннее поражение. Поздний

возраст пациентов объяснялся видом катаракты, Большинство детей (10 глаз) имели зонулярную катаракту, при которой помутнение увеличилось к 5–10 годам и привело к значительному снижению остроты зрения. У части детей (5 глаз) была атипичная катаракта с небольшим помутнением в оптической зоне, но мешающая формированию бинокулярного зрения и работе на близком расстоянии. Два ребенка (3 глаза) имели ядерную катаракту, но были из неблагополучной семьи, этим объяснялось позднее обращение. Один ребенок (1 глаз) имел небольшую катаракту в сочетании с задним лентиконусом, миопией высокой степени с астигматизмом. Этой группе пациентов были имплантированы модели заднекамерных ИОЛ фирмы Alcon: линзы Acrysof (IQ и Natural).

Всем пациентам первой группы после первичной имплантации ИОЛ проводили прямую окклюзию, стимуляцию зрительного анализатора с использованием компьютерной программы «Цветок», а при необходимости развитие бинокулярного зрения с использованием компьютерных программ «Клинок», «Чибис», «Страбизмус», разработанных Институтом проблем передачи информации РАН (Москва) Г. И. Рожковой и С. Г. Матвеевым (2007). Таким образом, исходно дети из этой группы не имели тяжелой амблиопии, так как до определенного времени зрительный анализатор функционировал без обскурации. Этот факт и позволил нам сравнивать результаты лечения с пациентами из второй группы.

Вторую группу составили дети старше 5 лет с послеоперационной афакией, которым была произведена вторичная имплантация ИОЛ. Афакия была вызвана экстракцией врожденной катаракты в раннем возрасте — 10 человек (12 глаз). Большинство детей имели одностороннюю афакию 8 человек. Распределение по возрасту оказалось следующим: 5–7 лет — 5 детей (7 глаз); 8–10 лет — 3 ребенка (3 глаза) и 11–17 лет — 2 детей (2 глаза). Зрительные функции у пациентов второй группы были исходно незначительно выше, чем у пациентов первой группы (табл. 1).

Комплексное лечение детей второй группы наблюдения включало следующие этапы:

1 этап — экстракция катаракты;

2 этап — коррекция афакии контактными линзами или очками (двусторонняя катаракта);

Таблица 1

Состояние зрительных функций у детей перед операцией имплантации ИОЛ

Острота зрения с максимальной коррекцией до операции	Количество глаз			
	До первичной имплантации ИОЛ		До вторичной имплантации ИОЛ	
	n	%	n	%
0,5–1,0	–	–	2	16,7
0,1–0,4	7	36,3	3	25,0
Ниже 0,1	12	63,7	7	58,3

Таблица 2

Состояние зрительных функций у детей в ранние сроки после имплантации ИОЛ

Острота зрения через 1 месяц после операции	Количество глаз			
	Первичная имплантация ИОЛ		Вторичная имплантация ИОЛ	
	n	%	n	%
0,5–1,0	4	22,5	6	50,0
0,1–0,4	10	52,5	3	25,0
Ниже 0,1	5	25,0	3	25,0

3 этап — профилактика и лечение амблиопии;

4 этап — вторичная имплантация ИОЛ;

5 этап — лечение амблиопии.

Активное плеопто-ортоптическое лечение проводилось, вплоть до операции вторичной имплантации ИОЛ. Оно включало в себя раннюю контактную коррекцию (через 3 недели после операции экстракции катаракты с 2 месяцев жизни), раннюю окклюзию — с 5 дня после операции. С детьми старше двух лет проводились занятия на компьютере с использованием описанных выше программ.

Всем пациентам второй группы наблюдения были имплантированы различные модели заднекамерных интраокулярных линз. Показанием к имплантации заднекамерных «жестких» линз мы считали наличие изменений переднего сегмента глазного яблока, не позволяющих контролировать положение ИОЛ в ходе операции. К таким изменениям относятся рубцы роговицы, деформации радужки, задней капсулы хрусталика или наличие массивных плоскостных задних синехий. Во всех остальных случаях имплантировали «гибкие» заднекамерные линзы. Использовали заднекамерные интраокулярные линзы фирмы Alcon: Acrysof — 10 и моноблочные линзы из полиметилметакрилата (ПММА): MZ60BD — 10.

Расчет силы ИОЛ осуществляли по формуле SRK II наэметропию или миопию 0,5–1,0 дптр., в зависимости от рефракции здорового глаза. Операции проводили с использованием витреотома «Millennium» фирмы Bausch+Lomb. Переднюю механическую витрэктомю проводили в большинстве случаев у пациентов второй группы и, в случае помутнения задней капсулы в оптической зоне, — у пациентов первой группы.

Срок послеоперационного наблюдения за пациентами составил от 2 месяцев до 1,5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее частыми осложнениями в ближайший послеоперационный период явились фибриноидный синдром и колебания офтальмотонуса.

При первичной имплантации заднекамерных линз из ПММА фибриноидный синдром 1 степени отмечен у 4 пациентов (20%), а 2 степени — еще у двух детей (10%).

При вторичной имплантации заднекамерных ИОЛ из ПММА у 2 пациентов (16,7%) также был отмечен фибриноидный синдром, однако только 1 степени. Гипотония глазного яблока зафиксирована на 3–5 сутки после операции в 12,5% случаев при имплантации линз Acrysof и в 8,5% — при использовании заднекамерных ИОЛ из ПММА. Данные осложнения можно связать с закономерной возникающей воспалительной реакцией в структурах переднего отдела глаза.

Функциональные результаты лечения определялись как возрастом пациентов, так и предшествующим операцией плеопто-ортоптическим лечением.

В первый месяц после первичной имплантации интраокулярной линзы зрительные функции детей отличались от таковых у пациентов, перенесших вторичную имплантацию заднекамерной линзы.

В частности, после первичной имплантации ИОЛ острота зрения от 0,5 до 1,0 отмечена на 4 глазах (22,5%), от 0,1 до 0,4 — на 10 (52,5%), ниже 0,1 — на 5 глазах (25%). Бинокулярное зрение сформировано у троих пациентов (17%).

У детей, которым была проведена вторичная имплантация ИОЛ, острота зрения от 0,5 до 1,0 отмечена на 6 глазах (50%), от 0,1 до 0,4 — на 3 (25,0%), а ниже 0,1 — в 25,0% случаев (3 глаза). Бинокулярное зрение сформировано у 6 пациентов (50%, табл. 2).

Отдаленные функциональные результаты выполненных операций через 12 месяцев и более закономерно лучше оказались у пациентов, продолжавших плеопто-ортоптическое лечение (табл. 3). Средние значения остроты зрения составили $0,55 \pm 0,17$ у пациентов первой группы и $0,82 \pm 0,13$ — у детей из второй группы. Бинокулярное зрение сформировано у 33,3% детей после первичной имплантации ИОЛ и у 86,5% — после вторичной имплантации заднекамерной линзы.

Таблица 3

Состояние некоторых зрительных функций у детей через 1 год после имплантации ИОЛ

Зрительные функции	Результативность		
	При первичной имплантации	При вторичной имплантации	P
Острота зрения	$0,55 \pm 0,17$	$0,82 \pm 0,13$	$>0,005$
Развитие бинокулярного зрения (%)	33,3 %	86,5 %	$<0,005$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наилучшие функциональные результаты были получены при вторичной имплантации ИОЛ, выполненной детям с афакией старше 7 лет, при условии активного плеопто-ортоптического лечения в пред- и послеоперационный период.

Наименее реактивное течение послеоперационного периода, в сочетании с наилучшими функциональными результатами, в большей степени оказалось свойственным ИОЛ модели AcrySof (Alcon).

Удовлетворительные функциональные и анатомические результаты хирургического лечения врожденной катаракты были достигнуты при ее ранней экстракции в первые месяцы жизни ребенка с задним капсулорексисом и последующей ранней контактной коррекцией афакии. В дальнейшем такие дети должны получать активное плеоптическое лечение. По достижении ребенком пятилетнего возраста целесообразно выполнить вторичную имплантацию ИОЛ и продолжить плеопто-ортоптическое лечение в послеоперационный период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С.Э., Воронин Г.Э. Актуальные проблемы детской офтальмохирургии // Материалы научно-практ. конф. — М., 2002. — С. 3–5.
2. Азнабаев М.Т. Новые методы и эффективность микрохирургии катаракт у детей: дисс... д-ра мед. наук. — М., 1987. — 357 с.
3. Боброва Н.Ф. Современное состояние проблемы хирургического лечения врожденных катаракт у детей // Вест. офтальмологии. — 2005. — № 2. — С. 43–44.
4. Зубарева Л.Н. Интраокулярная коррекция хирургии катаракт у детей: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 50 с.
5. Круглова Т.Б. Клинико-функциональные и иммунологические аспекты хирургического лечения врожденных катаракт и их осложнений: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. — М., 1996. — 56 с.
6. Круглова Т.Б., Егиян Н.С. Особенности хирургии врожденных катаракт с имплантацией складывающихся интраокулярных линз «AcrySof» у детей // Вест. офтальмологии. — 2005. — № 2. — С. 45–47.
7. Круглова Т.Б., Кононов Л.Б., Егиян Н.С. Особенности экстракции врожденных катаракт с имплантацией ИОЛ у детей первого года жизни // Сборник трудов научно-практ. конф. РООФ. — М., 2010. — С. 334–338.
8. Першин К.Б., Малютина И.С. Современный подход к тактике ведения врожденных катаракт у детей // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии — 2005. Сборник научных статей — М., 2005. — С. 220–223.
9. Рожкова Г.И., Матвеев С.Г. Зрение у детей. Проблемы оценки и функциональной коррекции. — М., Наука, 2007. — 315 с.
10. Сидоренко Е.И., Ширшов М.В., Корх Н.Л. Предварительные результаты первичной имплантации гибких интраокулярных линз у детей до года // Вестн. офтальмологии. — 2005. — № 5. — С. 37–38.
11. Хватова А.В. Заболевания хрусталика у детей. — Л., Медицина, 1982. — 199 с.
12. Benezra D., Cohen E. Intraocular lens implantation in children // Am. J. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 121. — P. 224–225.
13. Dahan E., Drusedan M.U.H. Choice of lens and dioptric power in pediatric pseudo-phakia // J. Cataract Refract. Surg. — 1997. — Vol. 23, Supp. 1. — P. 618–623.
14. Hiles D.A. Complications of implant surgery in children / D.A. Hiles, B.A. Watson // Am. Intra-Ocular Implant. Soc. J. 1979. — Vol. 5. — P. 24–32.
15. Jacoby P.C. Multifocal intraocular lens implantation in pediatric cataract surgery / P.C. Jacoby, T.S. Deitlein, W. Koenen // Ophthalmology. — 2001. — Vol. 108. — P. 1375–1380.
16. Vasavada A. Intraocular lens implantation in infants with congenital cataracts / A. Vasavada, H. Chauhan // J. Cataract. Refract. Surg. — 1994. — Vol. 20. — P. 592–598.

SOME FEATURES OF STAGED TREATMENT OF CATARACT IN CHILDREN

Nikitina T.N.

◆ **Resume.** 25 patients 5–17 years old after primary and secondary implantation of intraocular lenses were examined. The least reactive course of the postoperative period, in combination with the best functional result, was received using intraocular lenses AcrySof (Alcon). The best functional results (visual acuity and binocularity) were received at secondary implantation of the intraocular lenses, executed to children over 7 years old with aphakia who received active pleoptic treatment before and after operation.

◆ **Key words:** congenital cataract; aphakia; secondary intraocular lens implantation; amblyopia; pleoptic treatment.

◆ Информация об авторе

Никитина Татьяна Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nikitina.tat.nik@yandex.ru.

Nikitina Tatyana Nikolayevna — Ophthalmologist, Assistant Professor, Department of Ophthalmology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nikitina.tat.nik@yandex.ru.

© Д.А. Закирходжаева

Ташкентский педиатрический
медицинский институт

Резюме. Актуальность: травма глаза часто сопровождается повреждением хрусталика. Цель исследования: оценить эффективность хирургического лечения травматических катаракт с одномоментной имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) у детей. Материал и методы: проанализированы результаты хирургического лечения травматических катаракт с одномоментной имплантацией ИОЛ у 62 детей: 48 мальчиков (77,4 %) и 14 девочек (22,6 %), чей средний возраст составил 8,1 года. Результаты: острота зрения повысилась с 0,09 до 0,22 к концу первого месяца после операции; 0,43 через 6 месяцев и 0,47 через год. У 85,5 % детей острота зрения в отдаленном периоде после операции составила 0,3–1,0; в 82,2 % случаев восстановилась бинокулярное зрение. В раннем послеоперационном периоде наблюдались следующие осложнения: экссудативный иридоциклит – 16,1 %; отложения фибрина в области зрачка – 8 %; пигментные отложения на поверхности ИОЛ – 19 %; вторичная катаракта – 12 %; дислокация ИОЛ или её опорных элементов – в 3 % случаев. Выводы: Ранняя имплантация ИОЛ при травматической катаракте в детском возрасте является целесообразной. Использование вискоэластиков позволяет минимизировать выраженность послеоперационной воспалительной реакции и уменьшить риск осложнений. Интраокулярное введение Гемазы во время хирургического вмешательства эффективно для рассасывания гифем, гемофтальмов и фибриноидного экссудата.

Ключевые слова: травматическая катаракта у детей; хирургическое лечение; интраокулярные линзы.

УДК:
617.741-004.01-02:617-001-053.2:
616–089.843:535.824.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКИХ КАТАРАКТ С ОДНОМОМЕНТНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ У ДЕТЕЙ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема глазного травматизма в настоящее время не теряет своей актуальности [1]. По статистике, до 95 % случаев травма глаза сопровождается повреждением хрусталика (катаракта либо афакия) [2]. При этом проникающие ранения глаза осложняются травматической катарактой в 36–53 % случаев. Отличительной чертой травматических катаракт у детей является сочетанность ее с посттравматическими изменениями глазного яблока до 92,1 % случаев [1, 3].

Проблемы хирургического лечения катаракт на протяжении многих лет привлекают внимание офтальмологов. Уникальный полиморфизм клиники, сочетание изменений травмированного хрусталика с патологией других структур глазного яблока представляют существенные трудности для хирургического лечения данного заболевания. Характерные черты травматических катаракт — многообразие и сочетанность патологии глазного яблока — диктуют необходимость индивидуального подхода к тактике хирургического вмешательства [1, 2, 5].

Современные тенденции в офтальмохирургии требуют не только сохранения глаза как косметического органа после перенесенной травмы, но и качественной медицинской и профессиональной реабилитации пациентов [2]. Экстракция травматической катаракты при реконструктивных операциях требует одновременной интраокулярной коррекции [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: оценить эффективность хирургического лечения травматических катаракт с одномоментной имплантацией интраокулярной линзы у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в глазном отделении клиники Ташкентского педиатрического медицинского института (ТашПМИ). Материалом для исследования служили результаты комплексного обследования и лечения 62 детей, получивших различные травматические повреждения глаз. Среди обследованных больных мальчиков было 48, что составило 77,4 %, а девочек — 14 (22,6 %).

Возрастная градация детей составила от 3 до 14 лет, средний возраст $8,1 \pm 0,41$ лет. Большинство детей находились в возрасте от 3 до 6 лет (22 пациента — 35,5 %). Среднее время пребывания ребенка в стационаре составило $8,5 \pm 0,30$ койко-дней.

До и после операции проводили следующие исследования: визометрия, биомикроскопия, тонометрия по Маклакову и по Гольдману, офтальмоскопия, эхобиометрия, эхография на аппарате «Axisonic-II» и на офтоскане. Кераторефрактометрия на автокераторефрактометре фирмы «Luneau» (Франция).

Оценку эффективности лечения проводили по следующим критериям: повышение остроты зрения, купирование признаков воспаления, резорбция воспалительного экссудата и фибринозного налета, купирование геморрагических очагов, а также уменьшение сроков лечения.

В послеоперационном периоде больных наблюдали через 1 неделю, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 1,5 года, 2 года и 2,5 года после вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прооперированы 62 ребенка (62 глаза) с травматической катарактой, развившейся в 69,4% случаев вследствие проникающего ранения (43 глаза), в 30,6% — в результате контузии (19 глаз), осложненной рубцами роговицы в 41,9% случаев и посттравматической патологией радужки в 30,6% случаев.

В ходе операции для коррекции афакии всем детям имплантировали интраокулярные линзы (ИОЛ): из полиметилметакрилата (Alcon) — 34 больным, а 28 детям — мягкие складывающиеся ИОЛ Аквафолд omni, OcuFlex Acrysof с использованием вискоэластиков Омнивиск, Provisc, Viscoat, Ocucoat.

В семи случаях, при наличии посттравматического надрыва сфинктера и другой патологии радужки, после имплантации ИОЛ накладывали швы на зрачковый край и радужную оболочку методом закрытой иридопластики.

У 45 детей (72,6%) перед имплантацией ИОЛ производили синехиотомию и синехиоэктомию.

Расчет оптической силы ИОЛ производили на офтоскане Allergan Humphrey (США) по формуле Sanders-Retzlaff-Kraff (SRK-II). Для запаса расчетной эмметропии «выросшего» глаза добавляли детям до 7 лет — 2,0 дптр; детям старше 7 лет — 1,5 дптр. В случаях, когда было невозможно определить преломляющую силу роговицы, мы пользовались средним показателем по Дэвид Тейлору: 2–4 года — 43,7 дптр.; 5–9 лет — 43,2 дптр.; 10–14 лет — 42,1 дптр.

Тактику хирургического вмешательства определяли на основании данных предоперационного обследования и с учетом локализации и выраженности посттравматической патологии.

Операцию проводили под комбинированным эндотрахеальным наркозом с использованием препаратов ГОМК 20% — 70 мг/кг; Сибазон 0,5% — 0,3 мг/кг. Из периферических обезболивающих препаратов использовали кетамин (калипсол) 5% — 4 мг/кг в возрастной дозе. Релаксацию поддерживали Аркуроном 0,2% из расчета 0,06 мг/кг. В зависимости от длительности оперативного вмешательства, введение препаратов повторяли в половинной дозе. Данный вид анестезии обеспечивает эффективное обезболивание и неподвижность глаза при сохранении низкого внутриглазного давления и тем самым снижает травматичность операции.

Этапы операции: выкраивали конъюнктивальный лоскут основанием к лимбу, высотой 10 мм и длиной 5 мм. Производили диатермокоагуляцию склеры. Выкраивали корнеосклеральный клапан алмазным лезвием размером 3–4 мм. Вскрытие передней камеры производили лезвием или иглой одноразового шприца. Для максимального расши-

рения зрачка в переднюю камеру и под конъюнктиву вводили 0,05 мл 1%-го раствора мезатона. Переднюю камеру заполняли вискоэластиком для восстановления передней камеры и предупреждения травмирования эндотелия роговицы. При наличии передних и задних синехий производили переднюю и заднюю синехиотомию и синехиоэктомию шпателем и ножницами Vannas. Под прикрытием вискоэластика, цистотомом выполняли капсулорексис в виде «консервной банки». Аспирацию-ирригацию катарактальных масс производили при помощи канюли Simcoe. При полурассосавшихся и пленчатых катарактах были нередки выраженные субкапсулярные разрастания, межкапсулярные сращения, уплотнения хрусталиковых масс, затрудняющие их аспирацию. В подобных случаях экстракцию хрусталиковых масс осуществляли после факофрагментации механическим путем. После удаления катарактальных масс, склеральный разрез расширяли, соразмерно диаметру ИОЛ. Переднюю камеру заполняли вискоэластиком, чтобы избежать травмы эндотелия роговицы.

При травматических катарактах детского возраста, являющихся следствием полурассосавшихся катаракт, сформировать капсулярный мешок для размещения в нем линзы из-за выраженной его деформации удавалось не всегда, вследствие чего ИОЛ имплантировали в цилиарную борозду на 43 глазах (69,4%), а в 19 случаях интракапсулярно (30,6%).

Для предупреждения вторичной глаукомы в 75,8% случаях производили базальную иридэктомию (47 глаз).

При фиброзе задней капсулы после имплантации ИОЛ через базальную колобому ножницами Vannas проводили капсулэктомию (8 глаз — 12,9%) в оптической зоне диаметром 3 мм.

При пролапсе стекловидного тела в переднюю камеру на 8 глазах выполняли частичную переднюю витрэктомию механическим путем или витреотомом.

Операцию завершали герметизацией операционной раны четырьмя-шестью узловыми швами 9,0–10,0 Nylon (Aurolab) и наложением узлового шва 6.0 Vikryl (Ethicon).

До недавнего времени в арсенале офтальмохирургов не было препарата с достаточно специфической фибринолитической активностью, который можно было бы использовать при проведении хирургических вмешательств по поводу травматической катаракты. С появлением оригинального препарата рекомбинантной проурокиназы (Гемаза, производитель — Экспериментальное производство медико-биологических препаратов ФГБУ «РКНПК», Россия), сравнимого по фибринолитической активности с тканевым активатором

плазминогена (t-PA), появилась необходимость изучения возможности его применения в детской офтальмологии [4].

На 13 глазах (21%) при выраженных сращениях в передней камере с повреждением передней капсулы хрусталика и деформацией капсулярного мешка, массивном выпоте фибрина в переднюю камеру глаза или гифеме, переднюю камеру глаза промывали раствором Гемазы. При этом 1 ампулу препарата растворяли в 1 мл 0,9%-го раствора NaCl, после чего 0,2 мл (1000 МЕ) или 0,1 мл (500 МЕ) полученного раствора разводили до 0,5 мл 0,9%-го раствором NaCl.

В послеоперационный период дети получали противовоспалительную и слёзозаместительную терапию в виде инстилляций глазных капель: 0,5% левофлоксацина (Офтаквикс, Santen) или 0,3% тобрамицина (Тобрекс, Alcon), или 0,5% хлорамфеникола в течение 2–3 недель; 0,1% дексаметазона (Офтан Дексаметазон, Santen) по убывающей схеме в течение 1 месяца; глазной гель Офтагель (Santen) в течение 1 месяца. Дополнительных парабульбарных и субконъюнктивальных инъекций не применяли.

В раннем послеоперационном периоде наблюдались следующие осложнения: экссудативный иридоциклит — 16,1%; отложения фибрина в области зрачка — 8%. Эти осложнения были купированы частыми инстилляциями кортикостероидов. Склонность к экссудации не считается специфичной для имплантации ИОЛ у детей, так как ее отмечают в детском возрасте и при экстракции катаракты без имплантации. Присутствие ИОЛ в глазу может влиять лишь на степень выраженности экссудации.

Также в 19% мы наблюдали пигментные отложения на поверхности ИОЛ. Эти осложнения были устранены с помощью ИАГ лазера — удаляли преципитаты с поверхности ИОЛ и производили ИАГ-лазерную капсулотомию.

Вторичная катаракта развивалась в 12% случаев. Лечение вторичной катаракты производили ИАГ лазером, либо хирургическим путем. Согласно литературным данным, развитие вторичной катаракты является не осложнением, а следствием экстракапсулярной экстракции катаракты, применительно к травматическим катарактам детского возраста.

В 3% случаев встречались дислокация ИОЛ или её опорных элементов. Сморщивание капсулярного мешка вследствие его фиброза в ряде случаев служит причиной выталкивания ИОЛ. Таким больным хирургическое вмешательство не производилось. При грубых дислокациях производилась хирургическая репозиция.

Результаты визометрических исследований после проведения операции, представленные на рисунке 1, свидетельствуют, что острота зрения после операции постепенно восстанавливалась от 0,09 до 0,22 к концу первого месяца после операции. Через 6 месяцев после операции этот показатель был равен $0,43 \pm 0,027$; через год — $0,47 \pm 0,019$ и в течение 2,5 лет последующего наблюдения держался на том же уровне.

У 13 больных, оперированных с использованием препарата гемаза, во всех случаях положение ИОЛ было стабильным, нарушения положения ИОЛ (дислокация, децентрация линзы, либо захвата зрачка) не выявлено. Острота зрения составляла 0,6–1,0.

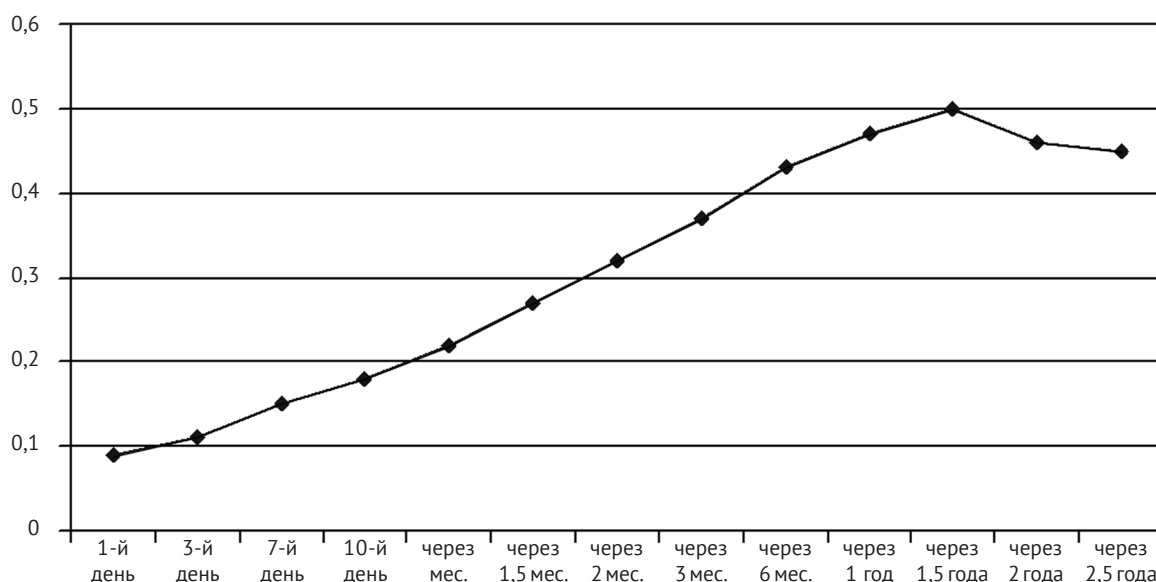


Рис. 1. Динамика остроты зрения у детей после экстракции травматической катаракты

Таким образом, наши исследования подтверждают, что своевременное адекватное хирургическое лечение позволяет в значительной степени восстановить функциональное состояние травмированного глаза. В отдаленном периоде наблюдения у 85,5% оперированных детей острота зрения повысилась до 0,3–1,0, а в 82,2% случаев восстановилась бинокулярное зрение.

ВЫВОДЫ

1. Анализ полученных результатов свидетельствует о целесообразности проведения ранней имплантации ИОЛ при травматической катаракте в детском возрасте.
2. Использование вискоэластиков обеспечивает минимальную травматичность операции и позволяет свести к минимуму выраженность послеоперационной воспалительной реакции и уменьшить риск роговичных осложнений.
3. Для рассасывания гифем, гемофтальмов, фибриноидного экссудата, преретинальных и субретинальных сгустков крови во время хирургического вмешательства по поводу травматической катаракты у детей целесообразно интраокулярное введение гемазы.
4. ИАГ-лазерная капсулотомия является эффективным методом лечения вторичных катаракт у детей при минимальном риске осложнений и хорошем визуальном исходе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боброва Н.Ф. Травмы глаза у детей. — М.: Медицина, 2003. — 171 с.
2. Двали М.Л., Габашивили Т.Т., Берадзе И.И. Особенности хирургии катаракты в детском и юношеском возрасте // Вестн. офтальмологии. — 2002. — № 2. — С. 40–41.
3. Пеец С.А., Сабирова И.Ю., Цигрошвили Л.А., Авдеева Л.А. Результаты лечения, длительного диспансерного наблюдения и причины низкого зрения у детей после удаления травматической катаракты с имплантацией искусственного хрусталика // Вест-

ник Оренбургского государственного университета. — 2004. — № 13. — С. 81–83.

4. Тахчиди Х.П., Шкворченко Д.О., Левина Л.В. Использование препарата «гемаза» в витреоретинальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии // Офтальмохирургия. — 2007. — № 3. — С. 28–34.
5. Хватова А.В., Арестова Н.Н., Круглова Т.Б. Лазерное лечение пролиферативных осложнений после экстракции катаракт у детей // Проллиферативный синдром в офтальмологии: Тез. II междунар. научно-практ. конф. — М., 2002. — С. 83–84.

EFFICACY OF SURGICAL TREATMENT OF TRAUMATIC CATARACT WITH SIMULTANEOUS INTRAOCULAR LENS IMPLANTATION IN CHILDREN

Zakirkhodzhayeva D.A.

◆ **Resume.** Background: eye injury is often accompanied by lens damage. Aim: To evaluate the efficacy of surgical treatment of traumatic cataract with simultaneous IOL implantation in children. Material and methods: The results of surgical treatment of traumatic cataract with simultaneous IOL implantation in 62 children were analyzed: in 48 boys (77.4%) and 14 girls (22.6%) with a mean age 8.1 years. Results: visual acuity after surgery gradually increased from 0.09 to 0.22 by the end of the first month, 0.43 in 6 months and 0.47 in one year of follow-up. In 85.5% of the operated children visual acuity in the late post-op period was accounted 0.3–1.0, and in 82.2% of cases binocular vision was recovered. In the early postoperative period following complications were observed: exudative iridocyclitis — 16.1%; deposits of fibrin in the pupil — 8%; pigment deposits on surface of the IOL — 19%; secondary cataract — 12%; IOL or its haptics dislocation — 3% cases. Conclusions: Early IOL implantation during traumatic cataract surgery in children is suitable. Use of viscoelastics allows minimizing the severity of postoperative inflammation and reducing a risk of complications. Intraocular injection of Gemasa during surgery is effective to resolve hyphema, intraocular hemorrhages and fibrinoid exudate.

◆ **Key words:** traumatic cataract in children; surgical treatment; intra-ocular lenses.

◆ Информация об авторе

Закирходжаева Дилорам Асраровна — ассистент кафедры офтальмологии и детской офтальмологии Ташкентского педиатрического медицинского института, Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. 100140, Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Багишомол, д. 223. ТашПМИ. E-mail: mbshakur@mail.ru.

Zakirkhodzhayeva Diloram Asrarovna — Assistant Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Ophthalmology, The Ministry of Health of Uzbekistan, Tashkent Pediatric Medical Institute. 100140, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bagishomol St., 223. TashPMI. E-mail: mbshakur@mail.ru.

© А. Е. Друй^{1,2,3}, Г. А. Цаур^{1,2},
Е. В. Шориков^{1,2}, А. М. Попов^{1,2},
Л. И. Савельев^{1,2,3},
С. В. Цвиренко^{1,3},
Л. Г. Фечина^{1,2}

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АМПЛИФИКАЦИИ ГЕНА *MYCN*, ДЕЛЕЦИИ КОРОТКОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 1 И ДЕЛЕЦИИ ДЛИННОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 11 У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМой

¹ГБУЗ СО Областная детская клиническая
больница №1, Екатеринбург

²ГБУЗ СО Институт медицинских
клеточных технологий, Екатеринбург

³ГБОУ ВПО Уральская государственная
медицинская академия, Екатеринбург

Резюме. Клинические проявления нейробластомы варьируют в широких пределах от форм, склонных к спонтанной регрессии до агрессивных форм, требующих проведения многокомпонентного лечения с применением программной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В качестве первых прогностических факторов были предложены стадия заболевания и возраст ребенка на момент постановки диагноза. Анализ биологических свойств опухоли также позволил выявить признаки, ассоциированные с высоким риском неблагоприятного исхода: амплификация гена *MYCN*, делеции короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 11. В данном обзоре рассмотрены молекулярные механизмы, приводящие к формированию злокачественного фенотипа опухоли при наличии каждой из перечисленных aberrаций, а также их влияние на долгосрочную выживаемость больных нейробластомой.

Ключевые слова: нейробластома; прогноз; амплификация гена *MYCN*; делеция короткого плеча хромосомы 1, делеция длинного плеча хромосомы 11.

Нейробластома — это одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей детского возраста. Она характеризуется разнообразием клинических и морфологических форм, которые имеют различный прогноз. Часть опухолей склонны к спонтанной регрессии или созреванию, в результате чего они трансформируются в доброкачественную опухоль — ганглионеврому. Другие, напротив, характеризуются агрессивным поведением. При этом отмечается большая опухолевая масса, раннее появление отдаленных метастазов и часто наблюдается прогрессивное клиническое течение, несмотря на многокомпонентную противоопухолевую терапию.

Одновременно с описанием феномена клинической гетерогенности нейробластомы [14, 15] стали появляться попытки идентифицировать маркеры, ассоциированные как с благоприятным, так и с неблагоприятным поведением опухоли и, следовательно, прогнозом заболевания. Первыми факторами, прогностическое значение которых было доказано, являлись возраст ребенка на момент постановки диагноза и распространенность опухолевого процесса (стадия заболевания). Было показано, что прогноз в группе больных младше 1 года значительно лучше, чем у более старших детей, поскольку в данной группе достоверно чаще встречались случаи спонтанной дифференцировки опухолевых клеток. При этом местное распространение процесса и появление отдаленных метастазов существенно ухудшало результаты лечения [15]. Однако практически сразу стало очевидно, что одних клинических характеристик недостаточно для корректного определения прогноза заболевания. В качестве потенциальных прогностических маркеров исследовались гистологическое строение опухоли и содержание ДНК в клетках опухоли (ploidy). Прогностическое значение данных характеристик было подтверждено на большом количестве пациентов в ретроспективных и проспективных исследованиях. Низкая дифференцировка клеток, малое количество Шванновской стромы, а также диплоидный и тетраплоидный наборы хромосом в опухолевых клетках являются неблагоприятными прогностическими факторами [11, 33, 23, 21].

С развитием молекулярной биологии стали анализироваться генетические факторы прогноза нейробластомы. Было выявлено, что наличие амплификации гена *MYCN* в клетках опухоли ассоциировано с агрессивным течением заболевания [9, 32]. В дальнейшем появились данные о влиянии различных аномалий структуры и числа хромосом на выживаемость больных нейробластомой. Были описаны как прогностически неблагоприятные хромосомные перестройки, так и aberrации, характеризующие относительно доброкачественное течение заболевания. К первым относятся делеция короткого плеча хромосомы 1 (локус 1p36), [8, 12, 17], делеция длинного плеча хромосомы 11 (локус 11q23) [20, 37], несбалансированное увеличение материала длинного плеча хромосомы 17 (локус 17q21) [22, 7], делеция короткого плеча хромосомы 3 (локус 3p22), а также делеции хромосом 4, 9 и 12. Ко вторым — полное умножение хромосомы 17, которое часто является маркером набора хромосом, близкого к триплоидному [40] и делеция короткого плеча хромосомы 9 (локусы 9p22–24) [18].

УДК: 616-006.487-053.2

Показано, что использование клинических, морфологических и молекулярных критериев позволяет разделить пациентов на группы риска, долгосрочная выживаемость в которых значительно различается. При отсутствии неблагоприятных факторов прогноза выживаемость больных достигает 95 % [28], а при сочетании нескольких (амплификация гена *MYCN*, делеция короткого плеча хромосомы 1) — не превышает 40 %, несмотря на мульти-модальную терапию, включающую высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией костного мозга [26, 34]. Все современные протоколы программного лечения нейробластомы включают стратификацию пациентов на группы риска с целью выбора интенсивности терапии. При этом критерии, лежащие в основе стратификации в разных схемах, различаются. В России на сегодняшний день наиболее распространенным протоколом программной химиотерапии нейробластомы является NB2004 (Германия). Для определения группы риска в данной схеме используются следующие критерии: стадия заболевания, наличие амплификации гена *MYCN*, делеции короткого плеча хромосомы 1 и возраст на момент постановки диагноза (учитывается при III или IV стадии нейробластомы без амплификации *MYCN*) — таблица 1. При этом количество копий гена *MYCN* имеет решающее значение: при наличии амплификации пациенты относятся к группе высокого риска независимо от стадии заболевания и наличия других прогностических факторов. Наличие делеции короткого плеча хромосомы 1 имеет значение в случаях II и III стадий при отсутствии амплификации *MYCN*.

В протоколе COG (США) в основе определения группы риска помимо стадии заболевания лежит возраст пациента на момент постановки диагноза, наличие амплификации гена *MYCN*, гистологическое стро-

ение опухоли (согласно классификации Н. Shimada) и плоидность опухолевых клеток (имеет значение только для определения риска у пациентов IVS стадии) — таблица 2. Единственный молекулярно-генетический фактор, используемый в данной схеме стратификации, амплификация гена *MYCN* не является решающим. Пациенты с I или II (младше 1 года) стадией нейробластомы, имеющие амплификацию *MYCN* относятся к группе низкого риска.

Группа SIOPEX (Европейский Союз) для определения риска у больных нейробластомой предлагает использовать такие параметры, как стадию заболевания (INSS), возраст и количество копий гена *MYCN*. При этом в случае наличия амплификации *MYCN* пациент сразу попадает в группу высокого риска. Система стратификации больных нейробластомой на группы риска — INRG (международная система определения групп риска при нейробластоме, international neuroblastoma risk group) объединила различные клинические, морфологические и молекулярно-биологические характеристики. К первым относятся распространенность опухоли и возраст больного на момент постановки диагноза. Ко вторым — гистологическая категория и степень дифференцировки опухолевых клеток согласно классификации Н. Shimada [33]. К третьим — наличие амплификации гена *MYCN* и делеции длинного плеча хромосомы 11. Количеством копий *MYCN* пренебрегают в случае локализованной созревающей ганглионевромы или смешанной ганглионейробластомы, относя таких пациентов к группе очень низкого риска. Наличие aberrаций длинного плеча хромосомы 11 учитывается при локорегионарном распространении опухоли с наличием факторов риска, выявляемых при использовании визуализационных методов исследования (стадия L2 по системе INRG), а также при диссеминированной опухоли с поражением кожи,

Таблица 1

Схема стратификации пациентов на группы риска, согласно протоколу NB2004

Стадия INSS*	<i>MYCN</i>	Делеция 1p	Возраст	Риск
I	Нет амплификации			Низкий
	Амплификация			Высокий
II	Нет амплификации	Норма		Низкий
	Амплификация	Делеция 1p		Средний
III	Нет амплификации	Норма	<2 лет	Низкий
			≥2 лет	Средний
	Амплификация			Средний
				Высокий
IV	Нет амплификации		<1 года	Средний
	Амплификация		≥1 года	Высокий
IVS	Нет амплификации			Низкий
	Амплификация			Высокий

*INSS — международная система стадирования нейробластомы (International neuroblastoma staging system)

Таблица 2

Схема стратификации пациентов на группы риска, согласно протоколу COG

Стадия INSS	Возраст	MYCN	Гистология	Плоидность	Риск
I	0–21 год				Низкий
II	1–21 год	Нет амплификации			Низкий
		Амплификация			Низкий
		Амплификация	Неблагоприятная		Высокий
III	<1 года	Нет амплификации			Средний
		Амплификация			Высокий
	1–21 год	Нет амплификации	Благоприятная		Средний
		Амплификация	Неблагоприятная		Высокий
IV	<1 года	Нет амплификации			Средний
		Амплификация			Высокий
	1–21 год				Высокий
IVS	<1 года	Нет амплификации	Благоприятная	>2n	Низкий
			Неблагоприятная	2n	Средний
		Амплификация			Средний
					Высокий

печени и/или костного мозга у больных не старше 18 месяцев (стадия MS, INRG). Кроме того, при диссеминированной нейробластоме (стадия M, INRG) у детей младше 18 месяцев имеет значение плоидность опухолевых клеток — таблица 3.

Таким образом, из большого количества аберраций структуры и числа хромосом в клетках нейробластомы, выявляемых методами молекулярной биологии, три включены в различные протоколы для стратификации пациентов на группы риска: ам-

Таблица 3

Схема стратификации пациентов на группы риска INRG

Стадия INRG	Возраст, месяцы	Гистологическая категория	Степень дифференцировки	MYCN	Аберрации 11q	Плоидность	Риск
L1/L2		Созревающая ГН, смешанная ГНБ					Очень низкий
L1		Любая, кроме созревающей ГН, смешанной ГНБ		НА			Очень низкий
				Амп.			Высокий
L2	<18	Любая, кроме созревающей ГН, смешанной ГНБ		НА	Норма		Низкий
					Делеция 11q		Средний
	≥18	Нодулярная ГНБ, нейробластома	Дифференцированная	НА	Норма		Низкий
			Слабо-, недифференцированная	НА			Средний
				Амп.			Высокий
M	<18			НА		>2n	Низкий
				Амп.		2n	Средний
	≥18						Высокий
MS	<18			НА	Норма		Очень низкий
					Делеция 11q		Высокий
				Амп.			Высокий

ГН — ганглионеврома, ГНБ — ганглионейробластома, НА — нет амплификации гена MYCN, Амп. — амплификация гена MYCN

плификация гена *MYCN*, делеция короткого плеча хромосомы 1 (1p) и делеция длинного плеча хромосомы 11 (11q). Анализ патогенетической роли данных аномалий и их прогностической значимости явился целью данного обзора.

Амплификация гена *MYCN* выявляется примерно в 20–25 % случаев нейробластомы и часто сочетается с другими прогностически неблагоприятными факторами (диплоидный набор хромосом, неблагоприятная гистологическая категория, делеция 1p36) [9, 32]. При этом опухоль характеризуется незрелым фенотипом, высокой скоростью пролиферации клеток, быстрым локорегионарным распространением и ранним появлением отдаленных метастазов. Ген *MYCN*, локализуется на коротком плече хромосомы 2 (локус 2p24.1), гены *DDX1*, *NAG* и *ALK* также могут вовлекаться в амплификацию [24, 38].

Ген *MYCN* экспрессируется во втором триместре беременности в клетках герминального слоя головного мозга и примордиальной коры. Матричная РНК *MYCN* была выявлена во внутреннем ядерном слое и слое ганглиозных клеток примитивной сетчатки, а также, в значительно меньшей степени, в клетках легких плода и плаценты [19]. В постнатальном онтогенезе экспрессия гена *MYCN* в норме отсутствует.

Матричная РНК гена *MYCN* связывается с белком ELAVL4, что увеличивает ее стабильность и способствует увеличению скорости пролиферации клеток [24]. МикроРНК *mir34a*, напротив, специфически инактивирует мРНК *MYCN* [39]. Кодированная последовательность ДНК данной микроРНК локализуется в локусе 1p36, который может подвергаться делеции в клетках нейробластомы. Экспериментальные данные показали, что искусственное введение *mir34a* в клетки с исходно высоким уровнем экспрессии *MYCN* (клеточные линии IMR32 и LAN5) значительно снижает его, уменьшает скорость пролиферации, индуцирует апоптоз клеток. При наличии делеции короткого плеча хромосомы 1, обнаружено снижение экспрессии *mir34a* и увеличение уровня мРНК *MYCN* [39].

Делеция короткого плеча хромосомы 1 встречается в 30–40 % случаев нейробластомы и часто сочетается с амплификацией гена *MYCN*. При возникновении данной аберрации происходит потеря гетерозиготности в локусе 1p36 [16]. В зависимости от локализации потерянного участка хромосомы были выделены интерстициальная и терминальная делеции. При наличии терминальной делеции опухоль имела злокачественный фенотип, а общая выживаемость пациентов составила 33,3 %. Крайне неблагоприятным фактором было признано сочетание терминальной делеции 1p и амплификации

MYCN. В то же время в группах больных с интерстициальной делецией и отсутствием делеции 1p выживаемость достоверно не отличалась. При этом размер удаленного участка не имел прогностического значения в случае интерстициальной делеции, тогда как потеря даже небольших терминальных фрагментов хромосомы 1 (локус 1p36.3) приводила к развитию рецидива и резистентных отдаленных метастазов [27].

Прогностическое значение делеции короткого плеча хромосомы 1 может объясняться наличием в локусе 1p36.3 гена *CHD5*, который является геном-супрессором опухолевого роста. Его продукт относится к группе SWI/SNF белков, которые обладают хеликазной активностью и способностью к АТФ-зависимому разрушению нуклеосом, что приводит к усилению транскрипции регулируемых ими генов. Экспрессия гена *CHD5* обнаруживается только в клетках головного мозга и надпочечников [35]. А. Bagchi et al. установили, что ген *CHD5* вовлечен в регуляцию процессов пролиферации клеток и апоптоза через сигнальный путь p19 (ARF)/p53 [6].

Делеция длинного плеча хромосомы 11 описана у 15–20 % больных нейробластомой. В отличие от делеции 1p она редко встречается в опухолях с амплификацией гена *MYCN*. Благодаря этому делеция 11q может служить прогностическим маркером в группе больных без амплификации *MYCN*: она ассоциирована с неблагоприятным гистологическим строением опухоли, распространенной стадией заболевания и достоверно более низкой общей выживаемостью пациентов [5]. В то же время на общей когорте пациентов прогностического влияния делеции 11q отмечено не было [20]. Однако в более поздних исследованиях прогностическая значимость делеции 11q в отношении как общей, так и бессобытийной выживаемости пациентов была доказана независимо от наличия амплификации *MYCN* [13, 3].

Механизм прогрессии нейробластомы при делеции 11q связан с двумя путями. Первый состоит в выключении гена-супрессора опухолевого роста *TSLC1*, который картирован в локусе 11q23.2, наиболее часто вовлекающемся в делецию. Экспрессия данного гена снижена в клетках многих злокачественных опухолей в результате гиперметилирования промоторного региона, чего не происходит в клетках нейробластомы, где к инактивации *TSLC1* приводит делеция 11q. Это, в свою очередь, проявляется в виде ускоренной пролиферации клеток [4]. Второй путь связан с образованием химерных генов с участием *FOXRI*. В результате интерстициальной делеции в регионе 11q23 происходит образование химерных генов *MLL-FOXRI* и *PAFAH1B2-FOXRI*.

Ген *FOXRI* в норме экспрессирован только на ранних этапах эмбриогенеза, а его активация в составе химерного гена приводит к неконтролируемому делению клеток и блокированию апоптоза, что способствует опухолевому росту [31].

Для определения прогностической значимости описанных генетических aberrаций (амплификация гена *MYCN*, делеции 1p и 11q) был проведен анализ результатов клинических исследований, опубликованных в период с 1994 по 2009 год [3, 5, 10, 13, 20, 25, 27, 29, 30, 36], а также собственных данных [1]. Источником литературных данных послужила международная база медицинской литературы PubMed. В исследование включались работы, в которых описывалось влияние каждого из анализируемых нарушений на долгосрочную выживаемость пациентов с нейробластомой. Анализ выживаемости проводился в общей группе больных без разделения по какому-либо признаку (стадия, биохимические показатели, наличие генетических изменений и т.д.). При этом размер исследуемой когорты и метод выявления aberrаций значения не имел. В качестве критерия, разделяющего боль-

ных на группы «с неблагоприятным исходом» и «без неблагоприятного исхода», использовалась пятилетняя общая выживаемость пациентов. С использованием четырехпольной таблицы сопряженности был вычислен относительный риск (ОР) смерти от любой причины в зависимости от наличия анализируемой мутации [2] (табл. 4).

Во всех проанализированных исследованиях было доказано неблагоприятное влияние амплификации гена *MYCN* и делеции короткого плеча хромосомы 1 на пятилетнюю общую выживаемость пациентов. Данная закономерность была отмечена как в небольших исследованиях с ограниченным количеством включенных пациентов и одним методом выявления aberrации, так и в крупных мультицентровых исследованиях на большой когорте пациентов и с использованием большого количества диагностических методик. Благодаря этому оба данных маркера могут быть применены для определения риска у больных нейробластомой. Отмечено, что при наличии амплификации *MYCN* риск возникновения неблагоприятного события выше, чем при наличии делеции 1p: отношение опасностей

Таблица 4

Характеристика исследований, включенных в анализ влияния амплификации *MYCN*, делеций 1p и 11q на выживаемость пациентов с нейробластомой и оценка относительного риска в отношении пятилетней общей выживаемости пациентов при наличии данных aberrаций

Исследователь, год публикации	Амплификация <i>MYCN</i>				Делеция 1p				Делеция 11q			
	Количество пациентов	Способ детекции	ОР	95 % ДИ	Количество пациентов	Способ детекции	ОР	95 % ДИ	Количество пациентов	Способ детекции	ОР	95 % ДИ
Pession, 1994 [29]	235(+)	SB	2,31	2,24–2,37								
Maris, 1995 [25]					156(+)	PCR	2,80	2,72–2,88				
Caron, 1996 [10]					89(+)	SB	6,70	3,40–13,30	89(-)	SB	1,20	0,50–2,70
Ohtsu, 1997 [27]					58(+)	PCR	4,11	3,98–4,24				
Tonini 1997 [36]	295(+)	SB	3,38	2,22–5,16								
Guo, 1999 [20]									295(-)	PCR	1,37	0,81–2,30
Raschella, 1999 [30]	64(+)	SB	4,87	1,89–17,12								
Attiyeh, 2005 [5]					915(+)	PCR	2,39	2,36–4,22	909(+)	PCR	1,98	1,95–2,02
Ambros, 2009 [3]	6820(+)	FISH, PCR, aCGH, MLPA	3,61	3,59–3,62	1029(+)	aCGH, SNP array, MLPA	1,98	1,95–2,01	1029(+)	FISH, PCR, aCGH, MLPA	1,98	1,95–2,01
Cohn, 2009 [13]	7102(+)	FISH, PCR, aCGH, MLPA	3,66	3,65–3,67	2152(+)	aCGH, SNP array, MLPA	3,05	3,03–3,08	1064(+)	FISH, PCR, aCGH, MLPA	2,06	2,03–2,09
Собственные данные, 2012 [1]	102(+)	PCR, FISH	1,85	1,76–1,95								

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, SB – гибридизация по Саузерну, FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация, PCR – полимеразная цепная реакция, aCGH – сравнительная геномная гибридизация, MLPA – множественная лигазно-зависимая амплификация зондов, SNP array – исследование однонуклеотидных полиморфизмов. Знак (+) означает наличие достоверно значимых различий уровней долгосрочной выживаемости пациентов в зависимости от наличия анализируемой aberrации в данном исследовании, знак (-) означает отсутствие различий в выживаемости больных

4,1 и 3,2 соответственно [13]. Поскольку данные абберрации часто обнаруживаются совместно, делеция короткого плеча хромосомы 1 приобретает высокую прогностическую ценность в случае отсутствия амплификации *MYCN*, независимо от стадии заболевания, возраста пациента и других факторов. В рамках протокола INRG было отмечено, что наличие делеции 1p достоверно снижает уровень бессобытийной выживаемости пациентов с I стадией нейробластомы, не влияя при этом на общую выживаемость данных больных [13].

Прогностическое значение делеции 11q было подтверждено только в рамках крупного мультицентрового исследования, где было показано, что риск возникновения неблагоприятного события при наличии данной аномалии увеличивается в 2,3 раза [13]. Учитывая тот факт, что делеция 11q крайне редко сочетается с амплификацией *MYCN*, она также может быть применена для определения риска у пациентов с нормальным числом копий гена *MYCN*. S. Cohn et al. показали прогностическое значение несбалансированной делеции 11q в отношении общей и бессобытийной выживаемости пациентов с II, III и IVS стадиями нейробластомы без амплификации *MYCN*. При этом наиболее драматичное снижение выживаемости было отмечено в группе больных со стадией IVS: общая выживаемость при отсутствии делеции 11q составила $97\% \pm 4\%$, при наличии — $63\% \pm 33\%$ [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, описанные генетические абберрации: амплификация гена *MYCN*, делеции 1p и 11q имеют патогенетическое значение в развитии нейробластомы и формировании злокачественного фенотипа опухоли. В первом случае оно связано с многократным копированием и, как следствие, гиперэкспрессией эмбрионального онкогена *MYCN*. Во втором случае происходит потеря гена-супрессора опухолевого роста *CHD5*, а в третьем — сочетание двух механизмов: делеция гена-супрессора *TSLC1* и активация онкогена *FOXRI*. Данные молекулярные события приводят к увеличению скорости пролиферации опухолевых клеток, блокированию апоптоза и дифференцировки, что ухудшает прогноз заболевания. Факт негативного влияния каждой из проанализированных аббераций на общую выживаемость пациентов нашел подтверждение в анализе нескольких клинических исследований, выполненных в различное время на различном количестве пациентов с использованием различных молекулярно-генетических методов. Это дает основание использовать такие абберрации как амплификация *MYCN*, делеции короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы

11 в качестве неблагоприятных прогностических факторов и критериев для стратификации больных нейробластомой на группы риска с целью проведения оптимального риск-адаптированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Друй А.Е., Цаур Г.А., Семенихина Е.Р. и др. Амплификации гена *MYCN* при нейробластоме. Методы выявления и прогностическое значение // Мед. генетика. — 2012. — № 9. — С. 25–30.
2. Фейгин В.Л. Основы мета-анализа: теория и практика // Международный журнал медицинской практики. — 1999. — № 7. — С. 7–13.
3. Ambros P.F., Ambros I.M., Brodeur G.M. et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee // Br. J. Cancer. — 2009. — N 5, 100(9). — P. 1471–1482.
4. Ando K., Ohira M., Ozaki T. et al. Expression of *TSLC1*, a candidate tumor suppressor gene mapped to chromosome 11q23, is downregulated in unfavorable neuroblastoma without promoter hypermethylation // Int. J. Cancer. — 2008. — N 1;123(9). — P. 2087–2094.
5. Attiyeh E.F., London W.B., Mossé Y.P. et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma // N. Engl. J. Med. — 2005. — N. 24, 353(21). — P. 2243–2253.
6. Bagchi A., Papazoglu C., Wu Y. et al. CHD5 is a tumor suppressor at human 1p36 // Cell. — 2007. — N. 9, 128(3). — P. 459–475.
7. Bown N., Lastowska M., Cotterill S. et al. 17q gain in neuroblastoma predicts adverse clinical outcome. U.K. Cancer Cytogenetics Group and the U.K. Children's Cancer Study Group // Med. Pediatr. Oncol. — 2001. — N. 36(1). — P. 14–19.
8. Brodeur G.M., Green A.A., Hayes F.A. et al. Cytogenetic features of human neuroblastomas and cell lines // Cancer Res. — 1981. — N. 41(11). — P. 4678–4686.
9. Brodeur G.M., Seeger R.C., Schwab M. et al. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage // Science. — 1984. — N. 8, 224(4653). — P. 1121–1124.
10. Caron H., van Sluis P., de Kraker J. et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma // N. Engl. J. Med. — 1996. — N. 25;334(4). — P. 225–230.
11. Chatten J., Shimada H., Sather H.N. et al. Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Study Group // Hum Pathol. — 1988. — N. 19(10). — P. 1187–1198.
12. Christiansen H., Lampert F. Tumour karyotype discriminates between good and bad prognostic outcome in neuroblastoma // Br. J. Cancer. — 1988. — N. 57 (1). — P. 121–126.

13. Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B. et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — N. 10, 27(2). — P. 289–297.
14. D'Angio G.J., Evans A.E., Koop C.E. Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis // *Lancet.* — 1971. — N. 22, 1(7708). — P. 1046–1049.
15. Evans A.E., Gerson J., Schnaufer L. Spontaneous regression of neuroblastoma // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* — 1976. — N. 44. — P. 49–54.
16. Fong C.T., Dracopoli N.C., White P.S. et al. Loss of heterozygosity for the short arm of chromosome 1 in human neuroblastomas: correlation with N-myc amplification // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1989. — N. 86(10). — P. 3753–3757.
17. Gilbert F., Feder M., Balaban G. et al. Human neuroblastomas and abnormalities of chromosomes 1 and 17 // *Cancer Res.* — 1984. — N. 44(11). — P. 5444–5449.
18. Giordani L., Iolascon A., Servedio V. et al. Two regions of deletion in 9p22-p24 in neuroblastoma are frequently observed in favorable tumors // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2002. — N. 135(1). — P. 42–47.
19. Grady E.F., Schwab M., Rosenau W. Expression of N-myc and c-src during the development of fetal human brain // *Cancer Res.* — 1987. — N. 1, 47(11). — P. 2931–2936.
20. Guo C., White P.S., Weiss M.J. et al. Allelic deletion at 11q23 is common in MYCN single copy neuroblastomas // *Oncogene.* — 1999. — N. 2, 18(35). — P. 4948–4957.
21. Ladenstein R., Ambros I.M., Pötschger U. et al. Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2001. — N. 36(1). — P. 83–92.
22. Lastowska M., Cotterill S., Pearson A.D. et al. Gain of chromosome arm 17q predicts unfavourable outcome in neuroblastoma patients. U.K. Children's Cancer Study Group and the U.K. Cancer Cytogenetics Group // *Eur. J. Cancer.* — 1997. — N. 33(10). — P. 1627–1633.
23. Look A.T., Hayes F.A., Shuster J.J. et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study // *J Clin Oncol.* — 1991. — N. 9(4). — P. 581–591.
24. Manohar C.F., Salwen H.R., Brodeur G.M., Cohn S.L. Co-amplification and concomitant high levels of expression of a DEAD box gene with MYCN in human neuroblastoma // *Genes Chromosomes Cancer.* — 1995. — N. 14(3). — P. 196–203.
25. Maris J.M., White P.S., Beltinger C.P. et al. Significance of chromosome 1p loss of heterozygosity in neuroblastoma // *Cancer Res.* — 1995. — N. 15, 55(20). — P. 4664–4669.
26. Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C. et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — N. 14, 341(16). — P. 1165–1173.
27. Ohtsu K., Hiyama E., Ichikawa T. et al. Clinical investigation of neuroblastoma with partial deletion in the short arm of chromosome 1 // *Clin. Cancer Res.* — 1997. — N. 3(7). — P. 1221–1228.
28. Perez C.A., Matthay K.K., Atkinson J.B. et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — N. 18(1). — P. 18–26.
29. Pession A., De Bernardi B., Perri P. et al. The prognostic effect of amplification of the MYCN oncogene in neuroblastoma. The preliminary results of the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma (GCINB) // *Pediatr Med. Chir.* — 1994. — N. 16(3). — P. 211–218.
30. Raschella G., Cesi V., Amendola R. et al. Expression of B-myc in neuroblastoma tumors is a poor prognostic factor independent from MYCN amplification // *Cancer Res.* — 1999. — N. 15, 59(14). — P. 3365–3368.
31. Santo E.E., Ebus M.E., Koster J. et al. Oncogenic activation of FOXR1 by 11q23 intrachromosomal deletions in neuroblastoma // *Oncogene.* — 2012. — N. 22, 31(12). — P. 1571–1581.
32. Seeger R.C., Brodeur G.M., Sather H. et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — N. 31, 313(18). — P. 1111–1116.
33. Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P. et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system) // *Cancer.* — 1999. — N. 15, 86(2). — P. 364–372.
34. Simon T., Spitz R., Faldut A. et al. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status // *J. Pediatr Hematol. Oncol.* — 2004. — N. 26(12). — P. 791–796.
35. Thompson P.M., Gotoh T., Kok M. et al. CHD5, a new member of the chromodomain gene family, is preferentially expressed in the nervous system // *Oncogene.* — 2003. — N. 20, 22(7). — P. 1002–1011.
36. Tonini G.P., Boni L., Pession A. et al. MYCN oncogene amplification in neuroblastoma is associated with worse prognosis, except in stage 4s: the Italian experience with 295 children // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — N. 15(1). — P. 85–93.
37. Vandesompele J., Van Roy N., Van Gele M. et al. Genetic heterogeneity of neuroblastoma studied by comparative genomic hybridization // *Genes Chromosomes Cancer.* — 1998. — N. 23(2). — P. 141–152.
38. Weber A., Imisch P., Bergmann E., Christiansen H. Co-amplification of DDX1 correlates with an improved survival probability in children with MYCN-amplified human neuroblastoma // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — N. 1 22(13). — P. 2681–2690.

39. Wei J.S., Song Y.K., Durinck S. et al. The MYCN oncogene is a direct target of miR-34a // *Oncogene*. — 2008. — N. 4, 27(39). — P. 5204–5213.
40. Westermann F, Schwab M. Genetic parameters of neuroblastomas // *Cancer Lett.* — 2002. — N. 28, 184(2). — P. 127–147.

PROGNOSTIC IMPACT OF MYCN AMPLIFICATION, 1P DELETION AND 11Q DELETION IN NEUROBLASTOMA PATIENTS

Druy A. Ye., Tsauro G.A., Shorikov Ye. V., Savelyev L. I., Tsvirenko S. V., Fechina L. G.

◆ **Resume.** Neuroblastoma is characterized by wide clinical heterogeneity from tumors prone to spontaneous regression to highly aggressive disease that requires multimodal chemotherapy with autologous stem cells transplantation. Patient's age and stage of the disease were described as prognostic factors. Different genetic aberrations were analyzed as potential predictive signs of poor outcome. *MYCN* gene amplification, 1p and 11q deletions are associated with aggressive tumor behavior, advanced stage of the disease and unfavorable outcome. In current report we analyzed molecular mechanisms and prognostic significance of indicated genetics abnormalities.

◆ **Key words:** neuroblastoma; prognosis; *MYCN* amplification; 1p deletion; 11q deletion.

◆ Информация об авторах

Друй Александр Евгеньевич — очный аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики. ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия». Врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярной биологии ОДОИГ ГБУЗ СО ОДКБ № 1. Научный сотрудник ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: dr-druy@yandex.ru.

Цаур Григорий Анатольевич — к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии. ОДОИГ ГБУЗ СО ОДКБ № 1. Врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: tsauro@mail.ru.

Шориков Егор Валерьевич — к.м.н., заведующий отделением детской онкологии № 1. ОДОИГ ГБУЗ СО ОДКБ № 1. ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: cohcbk@bk.ru.

Попов Александр Михайлович — к.м.н., врач лабораторного отделения. ОДОИГ ГБУЗ СО ОДКБ № 1. Ведущий научный сотрудник ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: uralmolgen@gmail.ru.

Савельев Леонид Иосифович — к.м.н., зав. лабораторным отделением. ОДОИГ ГБУЗ СО ОДКБ № 1. Доцент кафедры клинической лабораторной и микробиологической диагностики ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: sav7000@yandex.ru.

Цвиренко Сергей Васильевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной и микробиологической диагностики. ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия». Заведующий лабораторным отделом ГБУЗ СО ОДКБ № 1. 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: sv50@rambler.ru.

Фечина Лариса Геннадьевна — к.м.н., зам. главного врача. ГБУЗ СО ОДКБ № 1 по детской онкологии и гематологии. Заведующая лабораторией клеточной терапии онкогематологических заболеваний ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32. E-mail: cohcbk@bk.ru.

Druy Aleksandr Yevgenyevich — Postgraduate Student. Clinical Laboratory Diagnostics Department, Ural State Medical Academy. Molecular Biology Laboratory, Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Hospital N 1. Researcher, Institute of Medical Cell Technologies. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: dr-druy@yandex.ru.

Tsauro Grigoriy Anatolyevich — MD, PhD. Head of Molecular Biology Laboratory. Pediatric Oncology and Hematology Center. Regional Children's Hospital N 1. Institute of Medical Cell Technologies. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: tsauro@mail.ru.

Shorikov Yegor Valeryevich — MD, PhD. Head of Pediatric Oncology Department N 1. Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Hospital N 1. Institute of Medical Cell Technologies. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: cohcbk@bk.ru.

Popov Aleksandr Mikhaylovich — MD, PhD. Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Hospital N 1, Institute of Medical Cell Technologies. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: uralmolgen@gmail.ru.

Savelyev Leonid Iosifovich — MD, PhD. Head of Laboratory Department. Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Hospital N 1. Associate Professor of Clinical Laboratory Diagnostics Department, Ural State Medical Academy. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: sav7000@yandex.ru.

Tsvirenko Sergey Vasilyevich — MD, PhD, Professor. Head of Clinical Laboratory Diagnostics Department, Ural State Medical Academy. Head of Laboratory Department, Regional Children's Hospital N 1. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: sv50@rambler.ru.

Fechina Larisa Gennadyevna — MD, PhD. Head of Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Hospital N 1. Institute of Medical Cell Technologies. 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620149, Russia. E-mail: cohcbk@bk.ru.

© Е. М. Бит-Сава^{1,2},
М. Б. Белогурова¹,
Р. М. Ахмедов^{1,2},
М. А. Моногарова²

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

Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России

Резюме. В настоящее время изменился подход, сочетающий онкологическую безопасность и косметический результат хирургического лечения больных раком молочной железы. Необходимость в реконструктивно-пластической операции после мастэктомии приобретает большую популярность и играет основополагающую роль в психологической и социальной реабилитации больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы; реконструктивно-пластическая операция.

МЕТОДЫ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Хирургическое лечение РМЖ значительно эволюционировало от расширенных калечащих мастэктомий по-Холстеду до органосохраняющих и онкопластических операций. Одним из основополагающих аспектов в реабилитации больных РМЖ является качество жизни, соответственно возрастает число онкологических операций на молочной железе с одномоментной или отсроченной реконструктивно-пластической операцией (РПО). В настоящее время для восстановления молочной железы используются различные методы с использованием кожно-мышечных, кожно-подкожных, мышечных лоскутов, экспандеров/имплантатов и их комбинацией. Среди онкологов и пластических хирургов нет определенных стандартов в выборе того или иного варианта РПО [9]. Тем не менее при планировании операции необходимо руководствоваться рядом факторов: стадией заболевания, биологическими и иммуногистохимическими характеристиками опухоли, размером и формой второй молочной железы, конституциональным типом женщины, объемом и состоянием местных тканей (наличие или отсутствие кожного чехла, сохранность большой грудной мышцы, предшествующей или планируемой лучевой терапии, отсутствие рубцовой деформации и др.) Крайне важно определить желаемую форму в соответствии с исходной проекцией и размерами «пятна» молочной железы, степеньюптоза контрлатеральной молочной железы и возможностью ее мастопексии и/или редукционной маммопластики [2, 7]. Неприемлемо откладывать либо менять план адьювантного лечения в пользу эстетического результата выполняемой пластической операции [2]. При проведении лучевой терапии восстановление молочной железы целесообразно выполнять не ранее 6–12 месяцев после окончания облучения в целях профилактики некроза лоскута, развития капсулярной контрактуры. В случае необходимости лучевой терапии после одномоментной РПО, ее проводят в стандартном режиме [3]. Косметический результат РПО значительно повышается при проведении кожесохраняющей мастэктомии, что позволяет сохранить «кожный чехол», субмаммарную борозду и, в ряде случаев, сосково-ареолярный комплекс.

Экспандерно-имплантационный метод реконструкции с использованием эндопротезов разных форм, профилей и размеров позволяет добиться приемлимой формы молочной железы небольших размеров с I–II степеньюптоза. Тем не менее сторонники РПО аутоканями мотивируются большим числом осложнений (капсулярных контрактур, лимфореи, сером, воспалительных процессов (20–29%)), которые требуют выполнения повторной операции [4]. Cederna et al. при отсутствии противопоказаний к РПО с помощью экспандеров и имплантатов не выявили различий при оценке отдаленных косметических результатов по сравнению с использованием собственных тканей. К преимуществам использования аллотрансплантатов относится и сокращение времени операций до 2–3 часов (по сравнению с пластикой TRAM/DIEP-лоскутом, при которой длительность операции достигает 9 часов), меньшим числом койко-дней (7–10) и временной нетрудоспособностью с последующим ограничением подвижности.

УДК: 618.19

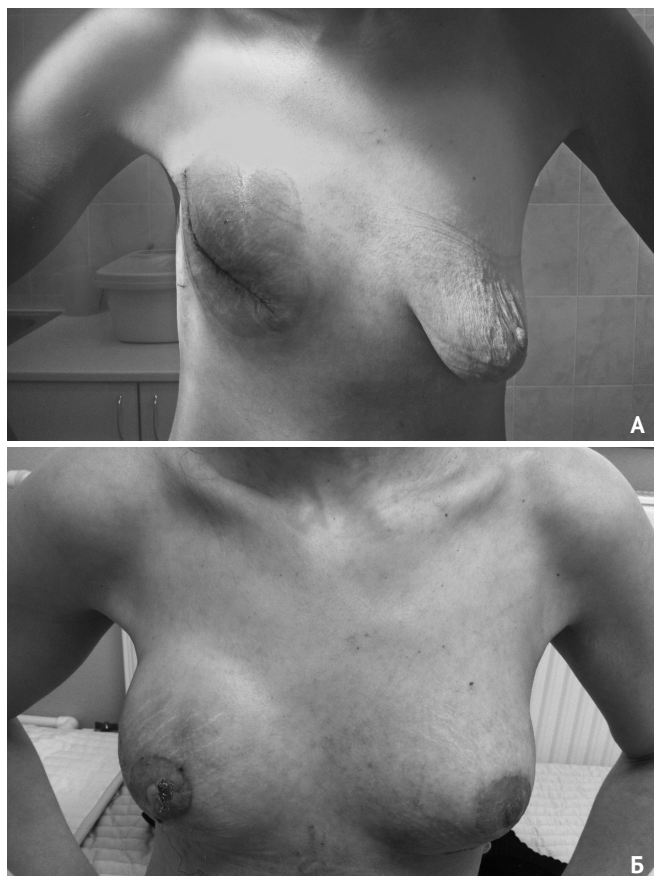


Рис. 1. Больная С. 34 лет с диагнозом рак левой молочной железы T1N1M0, состояние после комбинированного лечения. А) После мастэктомии по-Маддену с установкой экспандера справа. Б) после реконструктивно-пластической операции справа (мышечным лоскутом и имплантатом) и аугментационной маммопластикой слева (2-е сутки)

Приводим собственные примеры разных методов РПО у больных РМЖ.

Клинический случай 1

Больная С. 34 лет, поступила с диагнозом рак левой молочной железы T1N1M0, состояние после комбинированного лечения в 2006 г. (Н. Новгород). В анамнезе мастэктомия по-Пейти справа, 6 циклов полихимиотерапии по схеме FAC, лучевой терапии, гормонотерапии.

Гистологическое заключение — инвазивный протоковый рак. Иммуногистохимическое заключение не предоставлено. Данных за местный рецидив и отдаленные метастазы не выявлено. Под эндотрахеальным наркозом выполнена установка экспандера под правую большую грудную мышцу, зубчатую мышцу. Дренажи и швы удалены на 7-е сутки (рис. 1 а). В амбулаторном режиме проведена дермотензия до 275 мл. При повторной плановой госпитализации больная обследована, выполнена реконструктивно-пластическая операция правой

молочной железы, сосково-ареолярного комплекса и, по желанию больной, мастопексия и аугментационная маммопластика левой молочной железы (рис. 1.б). Больная находится под наблюдением онколога.

Клинический случай 2

Больная Л., 38 лет, поступила с диагнозом рак левой молочной железы T2N1M0, размер молочной железы 3, мастоптоз 2-й степени, ассиметрия. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение опухоли после трепан-биопсии: инфильтративный протоковый рак, уровень рецепторов эстрогенов — 8 баллов, уровень рецепторов прогестерона — 8 баллов, сверхэкспрессия Her2/neu — негативная. Локализация опухоли в верхне-наружном квадранте, размер 3×2,5 см, аксиллярный л/у слева 1×1 см, больная обследована, данных за отдаленные метастазы не выявлено. В неоадьювантном режиме проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме FAC, достигнут клинический частичный регресс. Под эндотрахеальным наркозом выполнена радикальная резекция левой



Рис. 2. Больная Л. 38 лет с диагнозом рак левой молочной железы T2N1M0, частичный регресс на фоне неоадьювантной полихимиотерапии, радикальной резекции с маммопластикой кожно-мышечным лоскутом широчайшей мышцы спины. А) Вид сбоку (через 3 месяца). Б) Вид сзади

молочной железы с маммопластикой лоскутом широчайшей мышцы спины (патогистологическое заключение — инвазивный рак 1 см в диаметре, в лимфатических узлах гистиоцитоз). Дренажи и швы удалены на 10-е сутки (рис. 2. б). В плановом режиме проведено 4 цикла полихимиотерапии по схеме FАC и дистанционная лучевая терапия в режиме стандартного фракционирования, на медицинских ускорителях с энергией 6 МэВ, разовая очаговая доза 1,8–2,0 Гр, 5 фракций в неделю, суммарная очаговая доза 50 Гр. В настоящее время больная получает гормонотерапию и находится под наблюдением онколога. При осмотре через 4 месяца больной отмечены отличные эстетические результаты лечения (рис. 2. а).

Клинический случай 3

Больная К. 55 лет, с диагнозом рак левой молочной железы T1N0M0, размер молочной железы 1. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение после трепан-биопсии: инвазивный протоковый рак, уровень рецепторов эстрогенов — 8 баллов, уровень рецепторов прогестерона — 8 баллов, сверхэкспрессия Her2/neu — негативная. Локализация опухоли на границе наружных квадрантов 1×0,5 см, данных за отдаленные метастазы не выявлено. Под эндотрахеальным наркозом выполнена кожесохраняющая мастэктомия по-Маддену слева с установкой эндопротеза Becker-35 под большую грудную мышцу, зубчатую мышцу и прямую мышцу живота. Заживление ран первичным натяжением. Дренажи и швы удалены на 11-е сутки (рис. 3). В амбулаторном режиме получает гормонотерапию. При осмотре через 3 года данных за местный рецидив, отдаленные метастазы и капсулярную контрактуру не выявлены. Больная находится под наблюдением онколога.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Увеличение в последнее время числа органосохраняющих или кожесохраняющих операций с одномоментной или отсроченной реконструкцией собственными тканями и/или имплантатами позволяет избегать проведения инвалидизирующих мастэктомий и значительно улучшить качество жизни пациентов [5, 6, 10]. Используемые методы РПО позволяют получить оптимальный косметический результат без нарушения принципов радикализма, добиться симметрии и естественной формы молочной железы. Проведение сравнительного анализа методик РПО затруднительно по причине отсутствия рандомизированных исследований, более того, сложно оценивать и стандартизировать эстетический результат с точки зрения врача и пациента [8, 10]. Маммопластика кожно-мышечным лоскутом широчайшей мышцы спины требует только одно хирургическое вмешательство, которое занимает меньше времени и не требует коррекции противо-

положной молочной железы, более того, у пациентов сохраняется сосково-ареолярный комплекс без нарушения чувствительности, что встречается при подкожной мастэктомии [7, 9].

Маммопластика лоскутом ШМС получила справедливое признание, как наиболее щадящий метод реконструкции молочной железы собственными тканями. Данный метод позволяет заменить классическую реконструкцию TRAM-лоскутом, не жертвуя при этом прямой мышцей живота и, соответственно, избежать возможных осложнений. Более того, лоскут ШМС является наилучшим вариантом при закрытии небольшого дефекта и создания нижнего полюса молочной железы без коррекции второй молочной железы [3]. Кожесохраняющие мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса приобрели популярность среди хирургов и могут быть онкологически безопасными [7, 9]. Превосходные эстетические результаты достигаются за счет сохранения субмаммарной борозды и кожного «чехла», в то время как «наполнитель» может быть представлен имплантатом, мышечным лоскутом или их комбинацией [1, 11].

Возможность одномоментной РПО молочной железы с психологической и эстетической точки зрения является крайне важной. Полученные результаты демонстрируют необходимость в развитии и дальнейшем внедрении методов реконструкции молочной железы в практическую деятельность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andree C., Munder B.I., Seidenstuecker K. et al. Skin-sparing mastectomy and immediate recon-



Рис. 3. Больная К. 55 лет, с диагнозом рак левой молочной железы T1N0M0, состояние после кожесохраняющей мастэктомии слева с сохранением сосково-ареолярного комплекса и одномоментной реконструктивно-пластической операции с помощью эндопротеза (через 6 месяцев)

- struction with DIEP flap after breast-conserving therapy. // *Med. Sci. Monit.* — 2012. — Vol. 18(12). — P. CR716–720.
2. *Asseirsson K.S., Rasheed T., McCulley S.J. et al.* Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery // *EJSO.* — 2005. — Vol. 31. — P. 817–823.
 3. *Casey W.J., Rebecca A.M., Silverman A., Macias L.H. et al.* Etiology of Breast Masses after Autologous Breast Reconstruction // *Ann. Surg. Oncol.* — 2012, September 1.
 4. *Cederna P.S., Yates W.R., Chang P., Cram A.E., Ricciardelli E.J.* Postmastectomy reconstruction: comparative analysis of the psychosocial, functional, and cosmetic effects of transverse rectus abdominis musculocutaneous flap versus breast implant reconstruction // *Ann. Plast. Surg.* — 1995. — Vol. Nov. 35(5). — P. 458–468.
 5. *Chang D.W., Reece G.P., Wang B. et al.* Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2000. — Vol. 105. — P. 2374–2380.
 6. *Chang D.W., Wang B., Robb G.L. et al.* Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2000. — Vol. 105. — P. 1640–1648.
 7. *Craig E.S., Walker M.E., Salomon J., Fusi S.* Immediate nipple reconstruction utilizing the DIEP flap in areola-sparing mastectomy // *Microsurgery.* — 2012. — Vol. Aug 18, doi: 10.1002/micr.22020.
 8. *De Andrade Urban C.* New classification for oncoplastic procedures in surgical practice // *Breast.* — 2008. — Vol. 17. — P. 321–322.
 9. *Gendy R.K., Able J.A., Rainsbury R.M.* Impact of skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction and breast-sparing reconstruction with miniflaps on the outcomes of oncoplastic breast surgery // *Br. J. Surg.* — 2003. — Vol. 90. — P. 433–439.
 10. *Holmstrom H.* The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction: an experimental study and clinical case report // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* — 1979. — Vol. 13. — P. 423–427.
 11. *Schneider L.F., Chen C.M., Stoller A.J. et al.* Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Free-Flap Reconstruction in the Large Ptotic Breast // *Ann. Plast. Surg.* — 2012. — Vol. Sep 7.

METHODS OF BREAST RECONSTRUCTION AFTER CANCER

Bit-Sava E.M., Belogurova M.B., Akhmedov R.M., Monogorova M.A.

◆ **Resume.** More women are diagnosed and treated for breast cancer today than at any time in the past. New technologies in the treatment of breast cancer and breast reconstruction are changing morbidity and mortality realities for women diagnosed with breast cancer. This article reviews information on own experience in different methods of breast reconstruction after cancer.

◆ **Key words:** breast cancer; breast reconstructive surgery.

◆ Информация об авторах

Бит-Сава Елена Михайловна — к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России; хирургическое отделение кафедры факультетской хирургии с клиникой ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д. 6/8. E-mail: bit-sava@mail.ru.

Белогурова Маргарита Борисовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России; отделение детской онкологии и гематологии Городской клинической больницы № 31. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. 197110, Санкт-Петербург, пр-т Динамо, д. 3. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

Ахмедов Руслан Мерзалиевич — врач-интерн кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России; ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д. 6/8. E-mail: Little-doctor1989@yandex.ru.

Моногарова Мария Александровна — врач-интерн кафедры факультетской хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д. 6/8. E-mail: monomarishka@mail.ru.

Bit-Sava Elena Mikhaylovna — MD, PhD, Associate Professor. Department of Oncology with a Course of Radiation Diagnostics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Department of Surgery Faculty with Clinic, at the General- Surgical Department, I.P. Pavlov State Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. 6/8, Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: bit-sava@mail.ru.

Belogurova Margarita Borisovna — MD, PhD, Professor. Department of Oncology with a Course of Radiation Diagnostics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Pediatric Oncology and Hematology City Clinical Hospital N 31. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. 3, Dynamo Pr., St. Petersburg, 197110, Russia. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru.

Akhmedov Ruslan Merzaliyevich — intern doctor. Department of Oncology with a Course of Radiation Diagnostics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. I.P. Pavlov State Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. 6/8, Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: Little-doctor1989@yandex.ru.

Monogorova Mariya Aleksandrovna — intern doctor. Department of Surgery. I.P. Pavlov State Medical University. 6/8, Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: monomarishka@mail.ru.

© Л.П. Прозорная,
В.В. Бржеский

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

Резюме. В последние годы актуальна проблема лечения синдрома «сухого глаза» у больных с хроническим блефаритом. Вместе с тем, в настоящее время отсутствуют рациональные подходы к лечению таких пациентов. Обследованы 44 взрослых с хроническим блефаритом и роговично-конъюнктивальным ксерозом. В статье представлены результаты применения препаратов «искусственной слезы» у пациентов с синдромом «сухого глаза» на фоне хронического блефарита.

Ключевые слова: препарат искусственной слезы; синдром «сухого глаза»; хронический блефарит.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ «ИСКУССТВЕННОЙ СЛЕЗЫ» У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ «СУХОГО ГЛАЗА» НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО БЛЕФАРИТА

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема лечения синдрома «сухого глаза» (ССГ) продолжает оставаться в центре внимания офтальмологов [2, 9, 10]. Клиническая практика показывает, что эффективность медикаментозной терапии больных с ССГ зависит от степени тяжести заболевания и до сегодняшнего дня во многом и определяется выраженностью ксероза глазной поверхности.

Вместе с тем назначаемый пациентам комплекс медикаментозной терапии должен быть также ориентирован и на этиологию развившегося роговично-конъюнктивального ксероза [4, 5, 3, 6]. Однако, несмотря на активно проводимые исследования, многие вопросы, связанные с использованием препаратов «искусственной слезы» у таких больных, остаются неизученными, а эффективность лечебных мероприятий — недостаточной. В частности, это касается тактики медикаментозного лечения пациентов с ССГ на фоне хронических воспалительных заболеваний вспомогательного аппарата глаза. По некоторым сведениям, вторичный ССГ развивается у 73,7–79,4 % больных с хроническим блефаритом [2, 1, 8, 7]. Вместе с тем в доступной литературе довольно немногочисленны сведения, касающиеся тактики лечения роговично-конъюнктивального ксероза на фоне хронического блефарита, включающего анализ результатов использования препаратов «искусственной слезы» у таких больных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения препаратов «искусственной слезы» у пациентов с хроническим блефаритом и роговично-конъюнктивальным ксерозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материал исследования составили результаты оценки эффективности препаратов «искусственной слезы» различной вязкости в лечении роговично-конъюнктивального ксероза различной этиологии у 44 взрослых больных, обследованных амбулаторно на базе Отделения микрохирургии глаза клиники Университета (табл. 1).

Основную группу составили 24 пациента (48 глаз; 54,5 %) с хроническим блефаритом, осложненным синдромом «сухого глаза» (ССГ). Исследование таким больным проводили до назначения комплексной схемы лечения блефарита.

Контрольная группа включала 20 (40; 45,5 %) больных с лёгкой формой изолированного артифициального синдрома «сухого глаза», развившегося на почве компьютерного зрительного синдрома. Продолжительность регулярной работы этих пациентов с компьютером составляла 4–5 часов в сутки, не менее 5 дней в неделю на протяжении последнего года.

Все пациенты были разделены на три подгруппы: по 8 больных (16 глаз) в основной группе, а также на две подгруппы, состоящие из 7 пациентов (14 глаз) и третью — из 6 больных — в контрольной группе.

УДК: 617.764.1-008.811.4

Таблица 1

Частота назначения препаратов «искусственной слезы» в различных группах обследованных

Группы наблюдения	Использованные препараты «искусственной слезы»						Итого	
	Офтолик		Видисик		Систейн			
	Больных	Глаз	Больных	Глаз	Больных	Глаз	Больных	Глаз
Хронический блефарит с признаками ССГ	8	16	8	16	8	16	24	48
Изолированный артифициальный ССГ	7	14	7	14	6	12	20	40
Итого	15	30	15	30	14	28	44	88

Всем больным первой подгруппы был назначен препарат с переменной вязкостью системн, второй — гелевый препарат «искусственной слезы» видисик, пациенты третьей подгруппы получали слезозаместитель низкой вязкости офтолик. Препараты «искусственной слезы» назначали в виде инстилляций с частотой 4 раза в день, курсом 4 недели. Выбор препаратов (из числа их аналогов соответствующей вязкости) был обусловлен широкой доступностью, относительной дешевизной, а также достаточной эффективностью, установленной по результатам наших предварительных исследований.

Перечень контролируемых в данном исследовании параметров включал динамику субъективных признаков синдрома «сухого глаза» и хронического блефарита, а также функциональных показателей, характеризующих продукцию и стабильность пре-роговичной слезной пленки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из представленных в таблице 2 данных, уже с третьего дня лечения всеми сравниваемыми препаратами «искусственной слезы» определяется тенденция к уменьшению выраженности субъектив-

ного дискомфорта у пациентов как из основной, так и из контрольной группы. Статистически значимыми же различия данного показателя, по сравнению с его исходными значениями, оказались, начиная с 7-го дня терапии, притом только у больных с ксерозом на фоне блефарита. Исключение составили больные, получавшие офтолик. Начиная же с 14-го дня терапии, упомянутые различия оказались значимыми уже во всех подгруппах как основной, так и контрольной группы. При этом не выявлено достоверных различий показателей субъективного дискомфорта между подгруппами больных, получавших различные сравниваемые препараты «искусственной слезы».

Примечательно, что с 7-го дня лечения у обследованных обеих групп оказалась положительной динамика объективных клинических показателей, характерных одновременно как для ССГ, так и для хронического блефарита: гиперемии конъюнктивы и отделяемого из конъюнктивальной полости. Описанная тенденция более заметна в отношении гиперемии конъюнктивы, особенно на фоне применения видисика ($p < 0,001$). При этом, начиная с 14-го дня лечения, у больных обеих групп также достоверно снизилось и количество отделяемого из конъюнктивальной полости ($p < 0,001$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика данных, характеризующих переносимость препаратов ($M \pm m$) у взрослых пациентов, получавших различную терапию роговичноконъюнктивального ксероза (44 больных, 88 глаз)

Оцениваемый симптом*	Группы наблюдения**	Хронический блефарит в сочетании с ССГ, 24 больных, 48 глаз, 54,5 %			Артифициальный ССГ, 20 больных, 40 глаз, 45,5 %		
		Число		Степень выраженности симптома	Число		Степень выраженности симптома
		Больных	Глаз		Больных	Глаз	
Ощущение комфорта во время инстилляций	I	8	16	2,8±0,1♦	7	14	2,7±0,2♦
	II	8	16	2,9±0,1♦	7	14	2,8±0,1♦
	III	8	16	1,9±0,2	6	12	1,7±0,3
Интенсивность временного затуманивания зрения	I	8	16	1,0±0,2♦	7	14	0,8±0,1♦
	II	8	16	1,3±0,1♦	7	14	1,0±0,2♦
	III	8	16	0,2±0,1	6	12	0,4±0,1
Ощущение равномерности распределения препарата	I	8	16	2,7±0,2	7	14	2,8±0,1
	II	8	16	2,4±0,2	7	14	2,7±0,2
	III	8	16	2,8±0,1	6	12	2,7±0,1

* — определяли по четырехбалльной шкале: 0 — отсутствие признака; 1 — едва уловимые проявления признака; 2 — отчетливые проявления признака; 3 — резко выраженные проявления признака. ** — группы наблюдения: I — пациенты, получающие в качестве препарата «искусственной слезы» Систейн, II — Видисик, III — Офтолик. ♦ — различия по сравнению с минимальными величинами в подгруппах наблюдения статистически значимы ($p < 0,05 - 0,001$)

Как видно из таблицы 2, положительная динамика показателей функциональных проб, характеризующих продукцию и стабильность прероговичной слезной пленки, отчетливо прослеживается с 7-го дня лечения у пациентов как с изолированным ксерозом, так и с ССГ, развившимся на почве блефарита. При этом достоверное повышение стабильности слезной пленки выявлено, начиная лишь с 14-го дня лечения ($p < 0,001$), а индекса слезного мениска — с 28-го ($p < 0,001$). Достоверной разницы между анализируемыми функциональными показателями в подгруппах больных, получавших сравниваемые препараты «искусственной слезы», не выявлено ($p > 0,05$).

В ходе исследования не отмечено существенной положительной динамики показателей суммарной слезопродукции даже на фоне 28-дневного курса инстилляций сравниваемых препаратов «искусственной слезы» во всех группах обследованных.

При изучении переносимости сравниваемых препаратов «искусственной слезы» оценке подлежали возможное наличие и выраженность субъек-

тивного дискомфорта в ответ на закапывание сравниваемых препаратов, интенсивность временного затуманивания зрения и субъективное ощущение равномерности распределения препарата по глазной поверхности.

Как видно из таблицы 3, в обеих исследуемых группах больных ощущение дискомфорта после закапывания препарата в конъюнктивальную полость оказалось достоверно выше у пациентов, применявших офтолик. Значение данного параметра переносимости препарата в основной группе больных оказалось равным $1,1 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). В то же время после инстилляций Систейна и Видисика выраженность субъективного дискомфорта оказалась минимальной и достоверно не отличимой между группами пациентов, получавших эти препараты ($0,3 \pm 0,1$ и $0,2 \pm 0,1$ соответственно).

В контрольной группе выявленная закономерность оказалась еще более отчетливой: показатели ощущения дискомфорта во время инстилляций, составили соответственно $1,3 \pm 0,3$, против

Таблица 3

Динамика клинических проявлений и функциональных показателей, характеризующих ССГ ($M \pm m$) у пациентов, получавших различную терапию роговично-конъюнктивального ксероза (44 больных, 88 глаз)

Оцени- ваемый симптом*	Группы наблю- дения▼	Хронический блефарит в сочетании с ССГ, 24 больных, 48 глаз, 54,5%						Артифициальный ССГ, 20 больных, 40 глаз, 45,5%					
		Чис- ло глаз	Исх. данные	Этапы наблюдения (сутки)				Чис- ло глаз	Исх. данные	Этапы наблюдения (сутки)			
				3	7	14	28			3	7	14	28
Клинические проявления													
Субъектив- ный дискомфорт	I	16	2,6±0,2	2,4±0,2	1,9±0,1♦	1,9±0,2♦	1,8±0,1♦	14	1,9±0,1	1,8±0,1	1,7±0,2	1,0±0,2♦	0,5±0,2♦
	II	16	2,7±0,2	2,5±0,1	1,9±0,2♦	2,0±0,2♦	1,9±0,1♦	14	2,1±0,1	1,8±0,2	1,6±0,12	0,9±0,1♦	0,8±0,1♦
	III	16	2,7±0,1	2,4±0,1	2,3±0,2	1,9±0,1♦	1,8±0,1♦	12	1,8±0,2	1,7±0,1	1,5±0,3	1,2±0,2♦	0,8±0,2♦
Объективные признаки Гиперемия конъюнк- тивы	I	14	1,5±0,2	1,3±0,2	1,0±0,2♦	0,9±0,1♦	0,9±0,2♦	14	2,2±0,1	2,0±0,1	1,6±0,1♦	1,7±0,1♦	0,8±0,1♦
	II	13	1,4±0,2	1,2±0,1	0,6±0,1♦♦	0,6±0,2♦♦	0,5±0,1♦♦	12	2,2±0,2	2,0±0,1	1,7±0,2♦	0,8±0,2♦♦	0,4±0,2♦♦
	III	14	1,4±0,2	1,2±0,2	0,9±0,1♦	0,9±0,1♦	0,9±0,1♦	12	2,0±0,2	1,9±0,1	1,5±0,1♦	1,2±0,2♦	1,0±0,2♦
Отделяемое из конъюнк- тивальной полости	I	14	1,8±0,2	1,7±0,2	1,6±0,1	1,3±0,1♦	1,3±0,1♦	6	1,7±0,1	1,3±0,1	0,7±0,2♦	0,6±0,1♦	0,5±0,1♦
	II	13	1,9±0,1	1,8±0,2	1,7±0,2	1,3±0,2♦	1,0±0,1♦	6	1,6±0,1	1,2±0,1	0,7±0,1♦	0,6±0,2♦	0,3±0,1♦♦
	III	12	1,9±0,1	1,8±0,2	1,6±0,2	1,3±0,3♦	1,3±0,1♦	4	1,7±0,1	1,4±0,3	0,8±0,2♦	0,8±0,1♦	0,5±0,2♦
Функциональные показатели, характеризующие ССГ													
Стабильность слёзной плёнки по Норну, с	I	16	10,5±0,7	11,3±0,1	11,5±0,3	12,9±0,6♦	12,1±0,1♦	14	6,3±1,2	7,4±1,2	7,9±1,7	7,9±0,2♦	8,5±0,4♦
	II	16	10,0±1,1	11,3±0,2	11,4±0,4	12,5±0,1♦	12,7±0,2♦	14	6,5±1,3	7,1±1,4	7,9±1,2	8,6±0,3♦	8,7±0,1♦
	III	16	11,4±1,5	11,4±0,3	12,7±0,2	13,3±0,1♦	12,2±0,4♦	12	7,0±1,1	7,4±1,3	7,3±1,1	8,4±0,1♦	8,6±0,2♦
Индекс слёзного мениска	I	16	1,7±0,1	1,8±0,1	1,9±0,2	2,0±0,2	2,2±0,1♦	14	1,5±0,2	1,7±0,1	1,8±0,2	2,0±0,3	2,2±0,1♦
	II	16	1,7±0,1	1,9±0,2	1,9±0,2	2,0±0,1	2,1±0,1♦	14	1,4±0,1	1,6±0,2	1,6±0,2	1,9±0,3	2,1±0,1♦
	III	16	1,6±0,2	1,8±0,1	1,8±0,1	2,0±0,2	2,1±0,1♦	12	1,7±0,1	1,8±0,2	1,7±0,4	2,0±0,12	2,3±0,1♦
Суммарная слезопроду- кция, мм/5 мин	I	16	17,8±0,2	17,6±0,2	17,8±0,1	17,8±0,3	18,0±0,2	14	17,7±0,5	17,5±0,2	17,8±0,1	18,1±0,3	18,2±0,3
	II	16	17,6±0,1	17,3±0,2	17,6±0,1	17,8±0,2	17,9±0,3	14	17,8±0,3	17,7±0,4	17,0±0,3	17,3±0,2	18,0±0,1
	III	16	18,1±0,2	18,3±0,1	18,5±0,1	18,4±0,1	18,3±0,2	12	17,5±0,3	17,0±0,3	17,5±0,5	17,4±0,3	17,9±0,4
* — определяли по четырехбалльной шкале: 0 — отсутствие признака; 1 — едва уловимые проявления признака; 2 — отчетливые проявления признака; 3 — резко выраженные проявления признака. ▼ I — пациенты, получающие в качестве препарата «искусственной слезы» Систейн II — Видисик, III — Офтолик. ♦ — различия по сравнению с исходными величинами, статистически значимы (p<0,05–0,001). ♦♦ — различия по сравнению с величинами в соответствующих подгруппах больных, получавших другие препараты, статистически значимы (p<0,05–0,001).													

* — определяли по четырехбалльной шкале: 0 — отсутствие признака; 1 — едва уловимые проявления признака; 2 — отчетливые проявления признака; 3 — резко выраженные проявления признака. ▼ I — пациенты, получающие в качестве препарата «искусственной слезы» Систейн, II — Видисик, III — Офтолик. ♦ — различия по сравнению с исходными величинами, статистически значимы ($p < 0,05-0,001$). ♦♦ — различия по сравнению с величинами в соответствующих подгруппах больных, получавших другие препараты, статистически значимы ($p < 0,05-0,001$)

$0,3 \pm 0,2$ и $0,2 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). При этом не выявлено достоверных различий между величинами исследуемого параметра среди пациентов с изолированным ксерозом и ксерозом, развившимся на фоне блефарита.

С другой стороны, и в основной, и в контрольной группе больных, получавших систем и видисик, достоверно выше оказались показатели, характеризующие интенсивность временного затуманивания зрения после закапывания, по сравнению с пациентами, использовавшими офтолик. Так, в основной группе выраженность временного затуманивания для систем и видисика составила, соответственно $1,0 \pm 0,2$ и $1,3 \pm 0,1$, против $0,2 \pm 0,1$ у пациентов, получающих офтолик ($p < 0,05$). В контрольной группе соответствующие показатели составили $0,8 \pm 0,1$ и $1,0 \pm 0,2$, против $0,4 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Не выявлено достоверных различий между соответствующими показателями интенсивности временного затуманивания зрения у больных с изолированным ССГ и ксерозом, развившимся на фоне хронического блефарита.

В целом заменитель слезы низкой вязкости офтолик практически не вызывал затуманивания зрения, гелевый препарат видисик вызывал максимальное затуманивание, а препарат с переменной вязкостью систем занимал промежуточное положение, по сравнению с остальными препаратами.

Все пациенты с хроническим блефаритом и изолированным ксерозом отметили достаточно равномерное распределение препаратов в конъюнктивной полости после их закапывания.

ВЫВОДЫ

1. Из исследованных заменителей слезы наиболее комфортными, однако вызывающими наиболее интенсивное временное затуманивание зрения после инстилляций, оказались систем и видисик.
2. Препарат низкой вязкости офтолик оказался наименее комфортным при инстилляциях, однако при этом вызывал менее выраженное затуманивание зрения.
3. Все исследованные препараты одинаково равномерно распределялись по поверхности глазного яблока после закапывания.
4. На фоне использования препарата искусственной слезы низкой вязкости, геля и препарата переменной вязкости отмечено повышение показателей стабильности слезной пленки и индекса слезного мениска у пациентов с ССГ, начиная с 7-х суток лечения. Достоверное повышение описанных показателей достигнуто на 14-е и,

соответственно, 28-е сутки лечения, с более выраженной клинической динамикой при использовании геля видисик.

5. Не обнаружено достоверной разницы параметров переносимости исследуемых показателей между пациентами с ССГ, развившимся на фоне блефарита, и больными с изолированным ССГ.
6. На фоне инстилляций препаратов «искусственной слезы» у больных с блефаритом и ССГ ещё до назначения терапии блефарита отмечено значимое снижение субъективного дискомфорта и объективных проявлений не только ксероза, но и блефарита в виде уменьшения гиперемии конъюнктивы и отделяемого из конъюнктивной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Э.В., Агеев В.С., Черныш В.Ф. и др. О роли хламидийной инфекции в развитии синдрома «сухого глаза» // Вестн. офтальмологии. — 2008. — № 4. — С. 16–19.
2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Диагностика и лечение больных с синдромом «сухого глаза»: Краткое руководство для врачей. — СПб., 2005. — 20 с.
3. Бржеский В.В. Тактика медикаментозной терапии больных с различными клиническими формами синдрома «сухого глаза» // Клиническая офтальмология. — 2008 — Т. 9. — № 1. — С. 4–6.
4. Майчук Д.Ю. Патогенетическая роль воспаления в формировании вторичного сухого глаза // Современные методы диагностики в офтальмологии. Анатомофизиологические основы патологии органа зрения: Материалы науч. практ. конф.: Сб. науч. статей. — М., 2006. — С. 255–258.
5. Майчук Ю.Ф., МIRONKOVA Е.А. Выбор терапии при синдроме «сухого глаза» с нарушением стабильности липидного слоя слезной пленки при дисфункции мейбомиевых желез // Рефракционная хирургия и офтальмология. — 2007. — Т. 7, № 3. — С. 57–60.
6. Сомов Е.Е., Ободов В.А. Синдромы слезной дисфункции (анатомо-физиологические основы, диагностика, клиника и лечение) / Под ред. Е.Е. Сомова. — СПб.: Человек, 2011. — 160 с.
7. Junk A.K., Lucask A., Kampik A. Topical administrations of metronidazole gel as an effective therapy alternative chronic Demodex blepharitis-fcfse report // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. — 1998. — Vol. 213, N 1. — P. 48–50.
8. Kaercher T. Blefaritis definition diagnostic therapie / T. Kaercher // Z/ pract. Augenheilk. — 1998. — № 11. — P. 429–439.
9. Lemp M.A. Management of the dry-eye patient // Intern. Ophthalmol. Clin. 1994. — Vol. 34, N1. — P. 101–113.

10. Shimazaki J., Sakata M., Tsubota K. et al. Ocular surface changes and discomfort in patient with meibomian gland dysfunction // Arch. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 113. — P. 1266–1270.

COMPARATIVE EFFECT OF ARTIFICIAL TEAR DRUG USAGE IN PATIENTS WITH «DRY EYE» SYNDROME AND CHRONIC BLEPHARITIS

Prozornaya L. P., Brzheskiy V. V.

◆ **Resume.** During recent years, the problem of treatment «dry eye» syndrome in patients with chronic blepharitis is very important. But until there are no rational standards how to treat such patients. We investigated group of 44 adults with the chronic blepharitis and concomitant dry eye syndrome. In present article, presented are the treatment results of artificial tear drug usage in patient with «dry eye» syndrome and chronic blepharitis.

◆ **Key words:** artificial tear drug; «dry eye» syndrome; chronic blepharitis.

◆ Информация об авторах

Прозорная Людмила Петровна — врач-офтальмолог, отделение микрохирургии глаза. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: prozornaya@mail.ru.

Бржеский Владимир Всеволодович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vvbrzh@yandex.ru.

Prozornaya Lyudmila Petrovna — Ophthalmologist, Department of Eye Microsurgery. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: prozornaya@mail.ru.

Brzheskiy Vladimir Vsevolodovich — MD, PhD, Professor, Head of Department of Ophthalmology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vvbrzh@yandex.ru.

© А.З. Тошпулатова

Ташкентский педиатрический
медицинский институт

Резюме. Наиболее часто встречающимися офтальмологическими клиническими проявлениями синдрома Марфана являются люксия хрусталика (46,16 %) и катаракта (26,92 %), которые при прогрессировании осложняются вторичной глаукомой, хрусталиковой миопией и косоглазием. Приведенная информация свидетельствует о необходимости совершенствования традиционных методов хирургических вмешательств у детей с глазными проявлениями синдрома Марфана с целью уменьшения риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: синдром Марфана; глазные проявления; люксия хрусталика.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА МАРФАНА У ДЕТЕЙ И СЛОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛЮКСАЦИИ ХРУСТАЛИКА

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди всех наследственных заболеваний соединительной ткани наибольший интерес для педиатров и врачей общей практики представляет синдром Марфана, так как продолжительность жизни этих больных ограничена 30–40 годами [3, 4] и у одного пациента может быть столько проблем со здоровьем, сколько специалистов в поликлинике. Поскольку заболевание имеет заведомо серьезный прогноз для жизни и трудоспособности пациентов, установление диагноза накладывает особую ответственность на врача при первой встрече с больным.

Сложность диагностики синдрома Марфана (СМ), остается актуальной проблемой клинической медицины. Каждый врач, который в своей практике имел дело с больными СМ, сталкивается с трудностями в установлении правильного клинического диагноза, что нередко приводит к назначению неадекватного лечения [2, 5].

Данное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования относится к группе наследственных фибриллопатий — наследственной патологии соединительной ткани с изменениями скелета, органов зрения и сердечно-сосудистой системы [9].

В основе СМ лежит накопление фракции растворимого (незрелого) коллагена с его распадом на метаболиты, содержащие оксипролин, а также мутация в гене фибриллина-1 (fibrillin-1-FBN1). Фибриллин — это гликопротеид, основа эластичных волокон соединительной ткани. Он находится в межклеточном матриксе, хрящах, стенках сосудов, хрусталике и т.д. Обнаружено много различных мутаций *FBN1*, что объясняет значительный клинический полиморфизм заболевания. Более 15 % случаев — следствие новых мутаций. Атипичные формы СМ могут быть вызваны мутациями в других генах, например в гене, который кодирует рецептор II типа к трансформирующему фактору роста-β [4, 12].

Для СМ характерна вариабельность фенотипических проявлений — сердечно-сосудистых, глазных, мышечно-скелетных и поражений центральной нервной системы [11].

Одним из клинических проявлений СМ является характерная патология органа зрения. Согласно данным литературы, поражение органа зрения у таких больных наблюдается в 50–80 % случаев, нередко являясь одним из ранних признаков заболевания [6]. К ранним признакам СМ относят эмбриотоксон, гипоплазию радужки, особенно ее пигментной каймы [4, 9]. В дальнейшем происходит деструкция стекловидного тела, разрушение волокон ресничного пояса и, как следствие, эктопия хрусталика. Офтальмологические проявления диагностируют практически у всех больных СМ, независимо от их возраста [3, 10]. Однако до сих пор нет единого мнения офтальмологов о сроках появления конкретного изменения со стороны органа зрения у больных с СМ.

Функциональное несоответствие многих систем, развитие несовместимых с жизнью осложнений является основой для изучения этого заболевания врачами различных специальностей. Заболевание проявляется уже в детском возрасте, а большинство пациентов составляют люди молодого возраста. Часто болезнь приводит к ранней инвалидности и смертности [3, 6, 10, 11].

УДК: 617.741-001.6+616-056.7

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования явилось изучение особенностей клинических проявлений и оценка результатов хирургического лечения люксации хрусталика у детей с синдромом Марфана.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ материала проводился в период с 2008 по 2012 года в глазной клинике Ташкентского Педиатрического медицинского института. Всего было проанализировано 1056 амбулаторных карт и историй болезни пациентов с заболеваниями глаз (миопия, люксация хрусталика).

Всем детям было проведено стандартное офтальмологическое обследование. С целью этиологической диагностики были использованы генетические методы исследования при Республиканском скрининг-центре. Диагноз верифицировали с помощью клинических и инструментальных (рентгенография опорно-двигательного аппарата, ультразвуковое исследование сердца) методов с привлечением отоларинголога, невропатолога, кардиолога и травматолога.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно полученным данным ретроспективного анализа амбулаторных карт и историй болезни, нами было установлено, что у 2,5% (26 пациентов) был выставлен диагноз синдром Марфана (СМ). Возраст детей составил $6,37 \pm 2,14$ лет. Среди детей с СМ преобладали мальчики, что составило 61,5% (16 детей), тогда как девочки составили 38,5% (10 детей).

При антропометрическом обследовании у всех обнаружены значительные антропометрические изменения: соотношение кисть/рост $12 \pm 0,9\%$, расстояние от лобка до пола больше половины роста в среднем на $4,9 \pm 0,1$ см, ограниченное разгибание локтевых суставов, арахнодактилия, готическое небо, положительный тест большого пальца, положительный тест запястья. У 19 больных размах рук был больше роста на 5 см, соотношение стопа/рост $17,5 \pm 0,5\%$, длина указательного пальца $11 \pm 0,7$ см, деформация грудной клетки.

Отмечены также изменения и со стороны сердечно-сосудистой системы: расширение границ относительной сердечной тупости, систолический шум на верхушке и в 5-й точке, приглушение тонов сердца, склонность к артериальной гипотонии, изменения на ЭКГ. При этом у большинства пациентов наблюдали наличие кардиалгии, одышки, появление быстрой утомляемости при физических нагрузках. Кардиологическое исследование позволило выявить недостаточность аортального кла-

пана у 10 больных, пролабирование митрального клапана — у 6, расширение аорты — у 5, признаки регургитации — у 3 пациентов. С возрастом указанные изменения имели тенденцию к прогрессированию.

Поражение органа зрения регистрировали у всех больных с диагностированным СМ. Оно проявлялось в большинстве случаев наличием люксации хрусталика (12 больных, 46,2%) и осложненной катаракты (6 больных, 23,1%), которые при прогрессировании осложнялись вторичной глаукомой (8 больных, 30,8%), миопией и косоглазием (6 больных, 26,9%). Сухость глаз, вызванная патологией водного и муцинового слоя слезной пленки, обнаружена у 25 из 26 пациентов.

Биомикроскопия показала, что двусторонняя люксация прозрачного хрусталика имела у 9 (34,62%) больных, причем у 7 (26,92%) из них хрусталик был подтянут вверх, а в 2 (7,69%) случаях — в сторону. При этом у большинства пациентов наблюдалась несостоятельность нижней части цинновой связки, которая была растянута, имела бахромчатые края с многочисленными разрывами. На 5 (19,23%) глазах хрусталик был люксирован в переднюю камеру, на 3 (11,54%) — в заднюю. У одного больного (3,85%) хрусталик был расположен в горизонтальном положении в области зрачка и постоянно флотировал между камерами глаза. В 3 случаях (11,54%) наблюдалась односторонняя люксация хрусталика. Сублюксация хрусталика была диагностирована у 5 (19,23%) пациентов и носила односторонний характер.

Катаракта разной степени выраженности на фоне люксации хрусталика была выявлена на 7 (26,92%) глазах и характеризовалась помутнениями задних кортикальных и субкортикальных слоев хрусталика. При этом острота зрения была заметно снижена, составляя 0,04–0,07.

Двое больных (3 глаза; 11,54%) ранее были подвергнуты хирургическому лечению, в связи с чем у них наблюдали афакию (интраокулярная коррекция не производилась).

У одного больного (3,85%) наблюдали выраженную грубую деструкцию стекловидного тела. Процесс носил односторонний характер и сопровождался значительным снижением остроты зрения (до 0,09).

Рефрактометрия показала наличие миопии высокой степени на 3 (11,54%) глазах с люксацией хрусталика в заднюю камеру и сложного миопического астигматизма на одном (3,85%). При этом характерных для миопии изменений глазного дна не было выявлено, что указывало на «хрусталиковый» характер процесса.

У одного больного (3,85%) была диагностирована гиперметропия высокой степени с наличием сложного гиперметропического астигматизма. Офтальмоскопия при этом показала наличие характерных для гиперметропии изменений со стороны глазного дна.

По результатам тонометрии по Маклакову у 8 больных (30,8%) был установлен диагноз вторичной глаукомы. Терминальная стадия вторичной глаукомы наблюдалась в 12,5% случаях.

При ультразвуковом исследовании у детей с вторичной глаукомой была выявлена следующая патология: деструкция стекловидного тела (87,5%), отслойка задней гиалоидной мембраны стекловидного тела (25%). При анализе анамнестических данных и объективном осмотре было установлено, что причинами развития вторичной глаукомы у детей с СМ в первую очередь являлись описанные выше анатомические изменения.

У 7 больных (26,92%) было диагностировано расходящееся косоглазие, которое, учитывая наличие анизометропии, имело вторичный характер.

Данные офтальмоскопии показали наличие гипоплазии диска зрительного нерва (ДЗН) и макулы у 3 больных (11,54%), а также частичной атрофии ДЗН — у 2 (7,69%). Кроме того, у этого контингента больных превалировали изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Вместе с тем в ходе наших исследований было выявлено, что у 7 пациентов (26,92%) изменения органа зрения явились единственным клиническим признаком СМ.

Из 26 детей с СМ у 13 были проведены оперативные вмешательства: ленсэктомия — у 13, базальная иридэктомия — у 11 и частичная витриэктомия — у 9 пациентов.

Недостатком трансклиарной ленсэктомии сублюксированных хрусталиков является то, что при подходе к хрусталику через плоскую часть цилиарного тела вскрывается передняя пограничная мембрана стекловидного тела и капсулярная сумка со стороны задней капсулы. При этом в процессе удаления хрусталика часть его масс через дефект задней капсулы и передней пограничной мембраны попадает в полость стекловидного тела, что приводит к необходимости увеличить в 10–40% случаев объем производимой витрэктомии [1, 7].

Попадание хрусталиковых масс в стекловидное тело во время операции, отмеченное различными авторами [1, 7], в 1,4–11,3% случаев является пусковым моментом развития фибропластических процессов в стекловидном теле, что впоследствии становится причиной развития тракционной отслойки сетчатки. Попытки хирурга удалить по-

павшие в стекловидное тело хрусталиковые массы также приводят к неоправданно увеличенному объему витрэктомии и длительности операции [7], что, по нашим данным, приводит к развитию отека роговицы в 7,7% случаев, и в 4,1% — к формированию эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы в послеоперационном периоде.

Тотальная либо субтотальная витрэктомия значительно повышает риск развития отслойки сетчатки у больных с СМ, изначально предрасположенных к развитию регматогенной отслойки сетчатки [8]. В целом, по данным литературы [7], развитие отслойки сетчатки после удаления сублюксированных хрусталиков было отмечено в 1,8–33,3% случаев, в наших же наблюдениях этот процент составил 7,7%.

Достаточно часто (11,5%) имело место повреждение радужки во время операции (3 ребенка). По нашему мнению, объясняется это тем, что при сублюксации хрусталика один его полюс является видимым в области зрачка, в то время как противоположный, в зоне наибольшего смещения, как правило кверху, прикрыт спереди радужной оболочкой. Даже максимальное расширение зрачка при смещениях хрусталика II–III степени не дает возможности увидеть полюс хрусталика в зоне максимального его смещения. Более того, при СМ часто наблюдается ригидность зрачка, обусловленная врожденной структурной аномалией радужки, что не позволяет достичь максимального мидриаза. Удаление части хрусталика, находящегося под радужкой, производится «вслепую», что особенно неудобно, т.к. вмешательство также обычно выполняется сверху. Поместить наколечник витреотома в нижние меридианы мешают костные стенки орбиты, что подчеркивают также и другие авторы [8].

Повреждение радужки приводило к кровотечению во время операции в 15,4% случаев и в послеоперационном периоде — в 7,7%, а нарушение формы, размера и расположения зрачка впоследствии значительно влияло на косметический результат операции и в 3 случаях явилось причиной снижения зрения.

Одним из серьезных осложнений операции являлось и неполное удаление хрусталиковых масс, которые в послеоперационном периоде вызывали воспалительную реакцию оболочек глаза, что у 3 наших пациентов привело к развитию фактогенного иридоциклита. По данным некоторых исследователей, неполное удаление хрусталиковых масс может являться причиной таких осложнений, как зрачковый блок и вторичная офтальмогипертензия (3,5–12,7%); помутнение стекловидного тела

(24,3 %); клинически значимый отек макулы (5,4 %), являющийся причиной значительного, иногда необратимого снижения зрения [8, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенная информация свидетельствует о необходимости знания основных клинических проявлений синдрома Марфана у детей врачами всех специальностей, недопустимость проведения лечения *ex juvantibus* и, тем самым, — отсрочки установления верного клинического диагноза, а также о необходимости совершенствования системы оказания медицинской помощи этой категории больных.

Также необходимо совершенствовать традиционные методы хирургических вмешательств детям с глазными проявлениями синдрома Марфана с целью уменьшения риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений. Широкое внедрение различных моделей интраокулярных линз в последние годы значительно расширило возможности хирургической реабилитации больных с дислокацией хрусталика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев Р.А. Профилактика и лечение осложнений в хирургии врожденных катаракт у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1989. — 12 с.
2. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кетинг Е.В. Синдром Марфана // Кардиология. — 2006. — № 1. — С. 92–98.
3. Зербіно Д.Д. Патологія аорти: класифікація, хвороби і синдроми, проблеми етіології // Медицина транспорту України. — 2006. — № 2. — С. 6–14.
4. Зербіно Д.Д., Ольхова О.В., Жураев Р.К. Синдром Марфана: історичний ракурс та сучасний погляд на проблему // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 6(80). — С. 97–100.
5. Кадурин Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. — Санкт-Петербург: Элби, 2009. — 704 с.
6. Кулыга В.Н., Кунаков Ю.И., Денисов С.Г. Диагностика синдрома Марфана у лиц молодого возраста // Тер. Архив. — 1993. — № 1. — С. 60–64.
7. Паштаев Н.П. Ленсэктомия подвывихнутого и вывихнутого в стекловидное тело хрусталика: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1986. — 13 с.
8. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Хирургическое лечение травматических катаракт с интраокулярной коррекцией: руководство. — М., 1982. — 111 с.
9. Фіщенко В.Я., Фіщенко Я.В. Семіотика синдрому Марфана // Укр. мед. альманах. — 2007. — № 10(2). — С. 172–175.
10. Dean J.C. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management // J. Hum. Genet. — 2007. — Vol.15, N7. — P. 724–733.
11. Frydman M. The Marfan syndrome // Isr. Med. Assoc. J. — 2008. — Vol. 3, N. 10. — P. 175–178.
12. He R., Guo D.C., Sun W. Characterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms, and sporadic aneurysms // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2008. — Vol. 136, N 4. — P. 922–929.

CHARACTERISTICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF MARFAN SYNDROME IN CHILDREN AND COMPLICATIONS OF SURGICAL TREATMENT OF LENS LUXATION

Toshpulatova A.Z.

◆ **Resume.** The most common ocular clinical signs of Marfan syndrome are lens luxation (46.16 %) and cataract (26.92 %), which during their progression are complicated by secondary glaucoma, lenticular myopia and strabismus. Discussed information indicates to the need to improve the traditional methods of surgery in children with ocular manifestations of Marfan syndrome in order to reduce the risk of intra- and postoperative complications.

◆ **Key words:** Marfan syndrome; ocular clinical signs; lens luxation.

◆ Информация об авторе

Тoшпулатова Арофат Зиявутдиновна — докторант кафедры офтальмологии и детской офтальмологии. Ташкентский педиатрический медицинский институт Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. 100140, Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Багишомол, д. 223. ТашПМИ. E-mail: mbshakur@mail.ru.

Toshpulatova Arofat Ziyavutdinovna — Post-Doctoral Research Associate, Department of Ophthalmology and Pediatric Ophthalmology, The Ministry of Health of Uzbekistan, Tashkent Pediatric Medical Institute. 100140, Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bagishomol St., 223. TashPMI. E-mail: mbshakur@mail.ru.

© С. В. Минаев¹,
И. Н. Герасименко², Н. И. Быков²

¹ГБОУ ВПО Ставропольская

государственная медицинская академия

²ГБУЗ СК Краевая детская клиническая

больница, Ставрополь

Резюме. В клинике детской хирургии Ставропольской государственной медицинской академии на базе КДКБ г. Ставрополя за период 1990–2010 гг. находилось 60 детей возрасте от 3 до 15 лет с эхинококкозом печени. Больные были разделены на 2 равные группы: основная и контрольная группы. Эхинококкоз печени отмечался у 22 (33,6 %) детей, сочетанный эхинококкоз печени и легких — у 38 (66,4 %). В основной группе выполнялась оментопластика после закрытой эхинококкэктомии. В контрольной группе — капитонаж остаточной полости. В основной группе проводили химиотерапию немозолом в дозе 10–15 мг/кг/сут. Для уменьшения негативного воздействия немозола и для ускорения процесса репарации печеночной паренхимы применяли Вобэнзим по 1 таблетке на 6 кг массы тела х 3 раза в сутки. В основной группе осложнения отмечались у 6,7 % детей. В контрольной группе частота осложнений составила 23,2 %. Количество рецидивов в контрольной группе составило — 6 (20,0 %) случаев, в основной группе — не отмечали. Таким образом, комплексная методика лечения эхинококкоза печени у детей, включающая оментопластику остаточной полости после закрытой эхинококкэктомии с проведением предоперационной и послеоперационной химиотерапии (немозол с вобэнзимом), позволила получить хорошие результаты лечения и исключить развитие рецидивов эхинококкоза.

Ключевые слова: дети; эхинококкоз; печень; вобэнзим; немозол.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ В ДЕТСКОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эхинококкоз человека относится к тяжелым паразитарным заболеваниям, распространенным в эндемических регионах ряда стран мира [6, 10, 12]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется от 200 до 300 случаев первичного эхинококкоза различной локализации (легкие, печень, почки, головной и спинной мозг и др.), причем отмечается тенденция к увеличению заболеваемости данной патологией [1, 2, 9]. Несмотря на имеющиеся успехи в лечении эхинококкоза печени, остается достаточно большое количество нерешенных проблем, начиная от рецидива данного паразитарного заболевания до выбора оптимального способа ликвидации остаточной полости после эхинококкэктомии в детской хирургической практике [4, 7, 8, 11].

Кроме того, на сегодняшний день улучшение результатов лечения в полостной хирургии детского возраста является весьма актуальной проблемой. Одним из перспективных направлений в оптимизации лечения является полиферментная терапия. Последняя представляет собой метод, основанный на применении комбинированных энзимных препаратов [3]. После частичного всасывания в пищеварительном тракте энзимы разнонаправленно действуют на весь организм, оказывая влияние на целый ряд жизненно важных процессов [5].

Цель исследования: повышение эффективности лечения эхинококкоза печени в детской хирургической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинике детской хирургии Ставропольской государственной медицинской академии на базе КДКБ г. Ставрополя за период 1990–2010 гг. находилось 60 детей возрасте от 3 до 15 лет с эхинококкозом печени. У 22 (33,6 %) больных был эхинококкоз печени, у 38 (66,4 %) — сочетанный эхинококкоз печени и легких. У всех детей кисты были с живыми паразитами. Давность клинических проявлений заболевания составляла от 1 месяца до 3 лет. Ультразвуковое исследование являлось наиболее простым и неинвазивным методом диагностики эхинококка печени. Объем визуализированных кист составлял от 125,6 см³ до 409,3 см³. Эхинококковые кисты у 38 (60,5 %) больных визуализировались в виде округлых анэхогенных образований без четкой капсулы. Эхинококковая киста в 22 (39,5 %) наблюдениях имела гиперэхогенную капсулу.

В результате ретроспективного исследования больные были разделены на 2 группы по 30 больных в каждой: основная и контрольная группы. Операцией выбора в контрольной и основной группах являлась закрытая эхинококкэктомия. В основной группе применялась оментопластика остаточной полости. В контрольной группе — капитонаж остаточной полости. В основной группе проводили предоперационную (14 суток) и послеоперационную химиотерапию (28 суток) препаратом немозолом (ИПКА, Лабораториз Лтд) в дозе 10–15 мг/кг/сут. Для уменьшения негативного воздействия Немозола и для ускорения процесса репарации печеночной паренхимы применяли полиферментный препарат Вобэнзим (Мукос Фарма, Германия) по 2–3 таблетки × 3 раза в сутки.

УДК: 616.36-053.2

Для оценки эффективности проводимого лечения учитывали следующие критерии: субъективные данные (степень выраженности болевого и астеновегетативного синдрома, качество жизни); объективные данные, включавшие в себя динамику местных симптомов; лабораторные данные (содержание форменных элементов в периферической крови, СОЭ, иммунограмма). Всем пациентам для уточнения размеров, числа и локализации очаговых образований, выполняли КТ и УЗИ с дуплексным сканированием сосудов печени и портальной системы. Помимо инструментальных методов исследования использовали серологические методы исследования. Применяли серологические реакции со специфическим антигеном.

Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью методов вариационной статистики. Все статистические процедуры проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0» (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

У 30 детей в контрольной группе после выполнения закрытой эхинококкэктомии применяли методику ликвидации остаточной полости путём ее капитонажа. Этот метод позволял ликвидировать остаточную полость практически полностью. Однако в ряде случаев он был достаточно трудно осуществим (ригидные стенки фиброзной капсулы, локализация остаточной полости вблизи крупных сосудов и желчных протоков).

В основной группе после выполнения закрытой эхинококкэктомии применяли оментопластику в качестве методики ликвидации остаточной полости. При этом производили выделение пряди сальника по размерам полости на сосудистой ножке с хорошей васкуляризацией. Далее заполняли остаточную полость прядью сальника, который фиксировали к фиброзным стенкам остаточной полости.

Купирование боли в основной группе наступало достоверно ($p < 0,05$) раньше — ко $2 \pm 0,2$ суткам после оперативного вмешательства, чем в контрольной группе — к $4 \pm 0,3$ суткам. Кроме того, отмечалось

потенцирование эффекта обезболивающих и антибактериальных препаратов при их сочетанном применении с препаратом Вобэнзим. Быстрый регресс болевого синдрома в основной группе больных позволил со 2–3 послеоперационных суток не прибегать к назначению обезболивающих средств.

При анализе неблагоприятных исходов послеоперационного периода отмечали достоверное ($p < 0,05$) снижение количества и характера осложнений в основной группе по отношению к контрольной группе (табл. 1). В основной группе осложнения имели место у 2 детей (спаечная кишечная непроходимость — у 1 (3,3%), сохранение остаточной полости через 1 год — у 1 (3,3%)). В контрольной группе отмечались осложнения в виде: спаечной кишечной непроходимости — 2 (6,7%) пациента, желтухи — 2 (6,7%), кровотечения — 1 (3,3%), нагноение остаточной полости — у 3 (10,0%).

Количество рецидивов эхинококкоза печени в контрольной группе составило — 6 (20,0%) случаев, в основной группе — рецидивов не отмечали.

В результате проведения комплексного лечения у всех детей в основной группе послеоперационный период протекал легче. Время заживления операционной раны было короче в основной группе ($8,1 \pm 0,5$ суток), чем в контрольной группе ($10,2 \pm 1,3$ суток). Средняя продолжительность послеоперационного стационарного лечения в основной группе была меньше, чем в контрольной группе ($8,3 \pm 1,2$ койко-дня и $10,2 \pm 1,5$ койко-дня соответственно).

Использование предлагаемого подхода у детей позволило получить не только хороший клинический эффект в послеоперационном периоде, но и добиться улучшения качества жизни пациентов. При этом интегрированный показатель качества жизни в основной группе был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе.

Таким образом, комплексный подход в ведении данных пациентов с эхинококкозом печени позволил снизить на 20,1 % количество послеоперационных осложнений. Кроме того, следует отметить, что применение медикаментозной терапии (со-

Послеоперационные осложнения у детей с эхинококкозом печени

Таблица 1

Вид осложнения	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Кровотечение	–	–	1	3,3
Желтуха	–	–	2	6,7
Спаечная кишечная непроходимость	1	3,3	2	6,7
Остаточная полость	1	3,3	–	–
Нагноение ушитой наглухо остаточной полости	–	–	3	10,0
Всего	2	6,6	8	26,7

четание противопаразитарного средства немозол с полиферментным препаратом Вобэнзим) предотвращало развитие рецидива эхинококкоза печени в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Р.М., Очилов У.Б., Мирходжаев И.А. Некоторые особенности профилактики и лечения послеоперационных осложнений эхинококкоза печени // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 2003. — № 2. — С. 18–21.
2. Вафин А.З., Попов А.В., Дядьков А.В. и др. Новый эффективный способ профилактики послеоперационных осложнений в хирургии эхинококкоза печени // Анналы хирургической гепатологии. — 2008. — Т. 13, № 3. — С. 42.
3. Минаев С.В., Сумкина О.Б., Обозин В.С., Обедин А.Н., Барнаш Г.М. Влияние факторов ангиогенеза на течение интраабдоминального фиброзно-воспалительного процесса // Детская хирургия. — 2010. — № 4. — С. 35–38.
4. Пулатов А.Т. Эхинококкоз в детском возрасте // Детская хирургия. — 2004. — № 5. — С. 28–32.
5. Системная энзимотерапия в профилактике и лечении осложнений послеоперационного периода / Пособие для врачей. Под редакцией академика В.С. Савельева. — М., 2009. — 32 с.
6. Budke C.M., Deplazes P., Torgerson P.R. Global socio-economic impact of cystic echinococcosis // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 12. — P. 296–303.
7. Craig P.S., McManus D.P., Lightowlers M.W. et al. Prevention and control of cystic echinococcosis // Lancet Infect. Dis. — 2007. — Vol. 7. — P. 385–394.
8. Djuricic S.M., Grebeldinger S., Kafka D.I. et al. Cystic echinococcosis in children — the seventeen-year experience of two large medical centers in Serbia // Parasitol Int. — 2010. — Vol. 59, N 2. — P. 257–261.
9. Hesse A.A., Nouri A., Hassan H.S., Hashish A.A. Parasitic infestations requiring surgical interventions // Semin Pediatr Surg. — 2012. — Vol. 21, N 2. — P. 142–150.
10. Gocan H., Surd A., Dobrescu I., Pop E. The role of ultrasonography in Albendazole treatment of hydatid liver cyst monitoring in children—three case reports // Med. Ultrason. — 2010. — Vol. 12, N 4. — P. 340–344.
11. Moro P., Schantz P.M. Echinococcosis: a review // Int. J. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 13. — P. 125–133.
12. Sekulic S., Sekulic-Frkovic A.S., Secen S. et al. Liver hydatidosis — surgical treatment // Hepatogastroenterology. — 2011. — Vol. 58. — P. 1343–1348.

INCREASING OF SURGICAL EFFICACY OF CYSTIC ECHINOCOCCOSIS OF LIVER IN PEDIATRIC SURGERY

Minaev S.V., Gerasimenko I.N., Bykov N.I.

◆ **Resume.** From 1990 until 2010 retrospective study was carried out to investigate the occurrence of cystic echinococcosis (CE) of liver in children at Stavropol Regional children hospital in clinical wards of Stavropol State Medical Academy. We treated 60 children from 3 to 15 years with hepatic CE. In 22 (36.7%) patients had hepatic CE, in 38 (63.3%) — combines CE of the liver and lungs. Patients were divided into two equal groups: main and control. In the main group was used omentoplastica of residual cavity after closed echinococectomy. In the control group — capitonage. In main group performed pre-and postoperative chemotherapy with nemozol at a dose of 10–15mg/kg/day and wobenzym in the dose of 1 tablet per 6 kg of body weight three times per day. In the main group complications occurred in 6.7% of children. In the control group, the complication rate was 23.2%. The number of relapses in the control group was 6 cases, in the main group is not mentioned. Accordingly the combined use of omentoplastica of residual cavity after closed echinococectomy with nemozol and polyenzyme therapy to avoid recurrence of the CE, as well as shorten the duration of hospitalization and number of postoperative complications in children.

◆ **Key words:** cystic echinococcosis; liver; wobenzym; nemozol; children.

◆ Информация об авторах

Минаев Сергей Викторович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом ПДО. ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия». 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: sminaev@yandex.ru.

Герасименко Игорь Николаевич — врач ординатор ДХО № 2. ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница». 355024, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3. E-mail: Igor9551@yandex.ru.

Быков Николай Иванович — к.м.н., заведующий детским хирургическим отделением № 1. ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница». 355024, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3. E-mail: 26bykov@mail.ru.

Minaev Sergey Viktorovich — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery. Stavropol State Medical Academy. 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia. E-mail: sminaev@yandex.ru.

Gerasimenko Igor Nikolayevich — MD, Surgeon of the Department of Pediatric Surgery N 2. Regional Pediatrics Hospital. 3, Semashko St., Stavropol, 355024, Russia. E-mail: Igor9551@yandex.ru.

Bykov Nikolay Ivanovich — MD, Head of the Department of Pediatric Surgery N 1. Regional Pediatrics Hospital. 3, Semashko St., Stavropol, 355024, Russia. E-mail: 26bykov@mail.ru.

© Л. В. Колотиллов¹,
В. Е. Павлов²

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

Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России

Резюме. В статье рассматриваются практические аспекты применения струйных методов вентиляции во время анестезиологического обеспечения эндоскопических вмешательств на гортани. Приводятся рекомендации по выбору способов и режимов струйной вентиляции (СВ) в зависимости от вида патологического образования, степени его выраженности, локализации, а также характера эндохирургической операции. Обсуждаются возможности предупреждения осложнений СВ.

Ключевые слова: струйная вентиляция легких; эндоскопическая хирургия гортани; осложнения.

ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ВО ВРЕМЯ АНЕСТЕЗИИ ЭНДОЛАРИНГЕАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Использование чрескатетерной струйной вентиляции (СВ) в качестве компонента анестезиологического обеспечения эндоскопических операций на гортани дает оториноларингологу массу преимуществ. Они включают свободный доступ к объекту вмешательства, эффективный газообмен, достаточно высокую безопасность больного в отношении баротравматических и термических осложнений в случае применения лазерного инструментария. Именно по этим причинам высокочастотная СВ через катетер малого диаметра применяется в клинике кафедры оториноларингологии СПбГМУ им. И. П. Павлова с середины 80-х годов прошлого столетия. С полной уверенностью можно говорить о том, что безопасность использования в клинической практике любой разновидности СВ обеспечивается точным выполнением методики данного метода респираторной поддержки, теоретической и практической подготовкой анестезиолога, а также координацией действий и пониманием общих задач с хирургом. Ранее в своих публикациях мы неоднократно обсуждали возможности и проблемы применения различных вариантов СВ в эндоларингеальной хирургии [2, 3]. По нашему мнению, в этом очень деликатном разделе анестезиологического обеспечения малоинвазивной оториноларингологии нет мелочей и конечный успех зависит от многих составляющих. В связи с этим в данной статье мы хотели бы представить наиболее важные аспекты респираторной поддержки с использованием СВ в ларингоскопической микрохирургии.

Первое, на чем хотелось бы остановиться, это вопросы технического обеспечения. Перед началом применения струйной вентиляции (СВ) во время анестезии эндоскопических вмешательств на гортани и верхних отделах трахеи анестезиолог должен изучить технические характеристики струйного респиратора и провести его тестирование на получение результирующих показателей минутного объема вентиляции (МОВ) на различных установочных параметрах с использованием предполагаемых присоединительных элементов (инсуффлирующих катетеров и инъекционных канюль) для подачи дыхательного газа в легкие больного. Тестирование используемого респиратора не предполагает повышенной точности, однако анестезиолог, осуществляющий СВ, должен представлять подаваемые объемы и влияние используемых катетеров, канюль или инжекторов на минутный объем вентиляции (МОВ). На основании нашего опыта можно говорить о том, что для такого рода тестирования вполне достаточно стандартного волюметра. Однако для снижения влияния скоростных перепадов при оценке прерывистого газового потока лучше соединить респиратор с волюметром через длинный гофрированный шланг. На выходе конечный поток остается прежним, но становится более равномерным, что повышает точность измерений [2, 3].

Наши исследования показали, что МОВ зависит не только от установочных параметров, таких как рабочее давление (РД), отношение вдоха к выдоху (I: E) или время вдоха (Твд в %), частоты дыхательных циклов (ЧДЦ) в минуту, но и от модели используемого респиратора. При тестировании промышленных респираторов Monsoon «Acutronic» (Швейцария), Paravent Pat «Chirana Medicare» (Чехия) и «Спирон 601»

УДК: 616.22-089

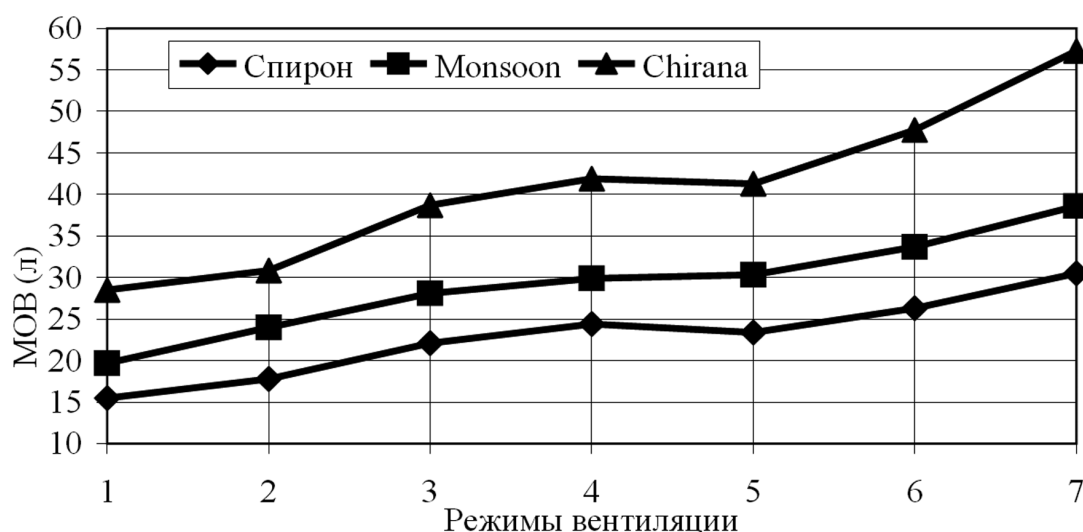


Рис. 1. Показатели МОВ в зависимости от установочных параметров и модели респиратора. Режимы вентиляции: 1 – ЧДЦ 20 1/мин, РД 2 атм, I:E 1:2; 2 – ЧДЦ 120 1/мин, РД 1,5 атм, I:E 1:2; 3 – ЧДЦ 120 1/мин, РД 2 атм, I:E 1:2; 4 – ЧДЦ 120 1/мин, РД 2,5 атм, I:E 1:2; 5 – ЧДЦ 180 1/мин, РД 2 атм, I:E 1:2; 6 – ЧДЦ 120 1/мин, РД 2 атм, I:E 1:1; 7 – ЧДЦ 120 1/мин, РД 2 атм, I:E 2:1

(ВНИИМП, Москва) на выбранных режимах МОВ колебался от 15,5 до 57,3 л (рис. 1). Увеличение каждого установочного параметра приводило к возрастанию МОВ. Наибольшие отличия отмечались на режимах, создающих максимальные значения МОВ. Так, например, в режиме 7 они составили 26,8 л. При постоянной ЧДЦ и изменении РД и отношения I: E также имелись значительные различия в результирующих показателях МОВ (режимы 2, 3, 4, 6 и 7 на рис. 1) [2, 3, 4].

Как показали наши эксперименты, наибольшее влияние на результирующие значения МОВ оказывает внутренний диаметр катетера. Катетер с внутренним диаметром 1,4 мм по сравнению с 2 мм существенно снижает МОВ. Полученные результаты свидетельствуют, что увеличение длины катетера и уменьшение его диаметра может приводить к снижению МОВ в 2 и более раза по сравнению с исходными значениями (рис. 2) [3, 4].

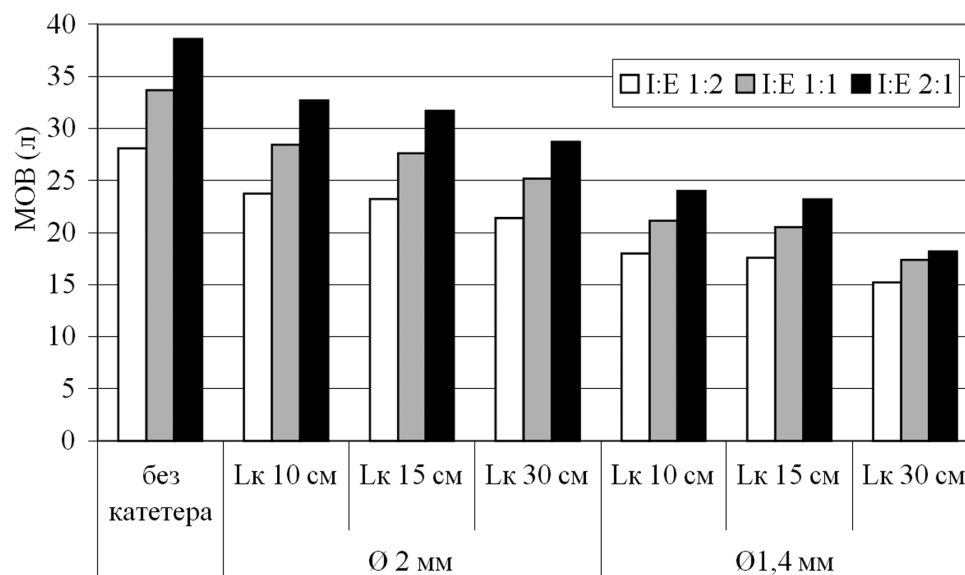


Рис. 2. Показатели МОВ респиратора Monsoon «Acutronic» при вентиляции через катетеры с внутренним диаметром (Ø) 1,4 и 2 мм, длиной (Лк) 10, 15 и 30 см с различным отношением I:E (1:2, 1:1, 2:1), ЧДЦ 120 1/ мин и РД 2 атм

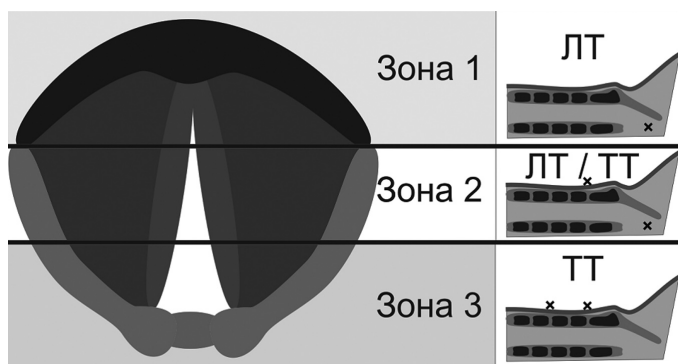


Рис. 3. Выбор способа введения инсuffлирующего катетера в зависимости от локализации патологического образования. Схематическое изображение ларингоскопической картины гортани (слева). Зона 1 – область передней комиссуры, надгортанник, гортанные желудочки, валекулы, основание языка. Зона 2 – вестибулярные складки, средняя треть голосовых складок, глоточно-надгортанные складки. Зона 3 – задняя комиссура, черпаловидно-надгортанные складки, черпаловидные хрящи, задняя стенка гортани. Способы (ЛТ – ларинготрахеальный и ТТ, ТТ – транстрахеальный) и точки («х») введения инсuffлирующего катетера при различной локализации патологического образования (справа)

Выбор способа струйной чрескатетерной вентилиции легких при эндоскопических операциях на гортани и верхних отделах трахеи, по нашему мнению, должен определяться локализацией патологического образования (рис. 3), наличием стеноза, его тяжестью, протяженностью, зоной и видом эндоскопического вмешательства (диагностическое, хирургическое обычное или с использованием лазерного инструментария). Поэтому анестезиолог должен работать в тесном контакте с оториноларингологом не только на этапе периоперационного анестезиологического обеспечения, но и предоперационного обследования. Остановимся на некоторых важных, на наш взгляд, рекомендациях, повышающих безопасность использования СВ в ларингоскопической хирургии.

В экспериментах на модели легких мы осуществляли высокочастотную СВ (ВЧСВ) с ЧДЦ 100 1/мин с различными значениями МОВ (12,5–26 л) респиратором Monsoon «Acutronic» в условиях моделирования стеноза гортани. Мы изучали критические стенозы, которые создают анестезиологу наибольшие проблемы для респираторной поддержки во время эндоларингеального вмешательства. Диаметр модельных стенозов составил 3, 4 и 5 мм, а их протяженность (Lc) — 1, 10 и 20 мм. К рабочей магистрали присоединяли инсuffлирующий катетер с внутренним диаметром (Ø) 1,4 мм и длиной (Lк) 10 см в случае транстрахеального (ТТ) введения и Lк 30 см при ларинготрахеальном (ЛТ) введении. Результаты измерений давления внутри модели (Рвм) представлены на рисунке 4 [3, 4].

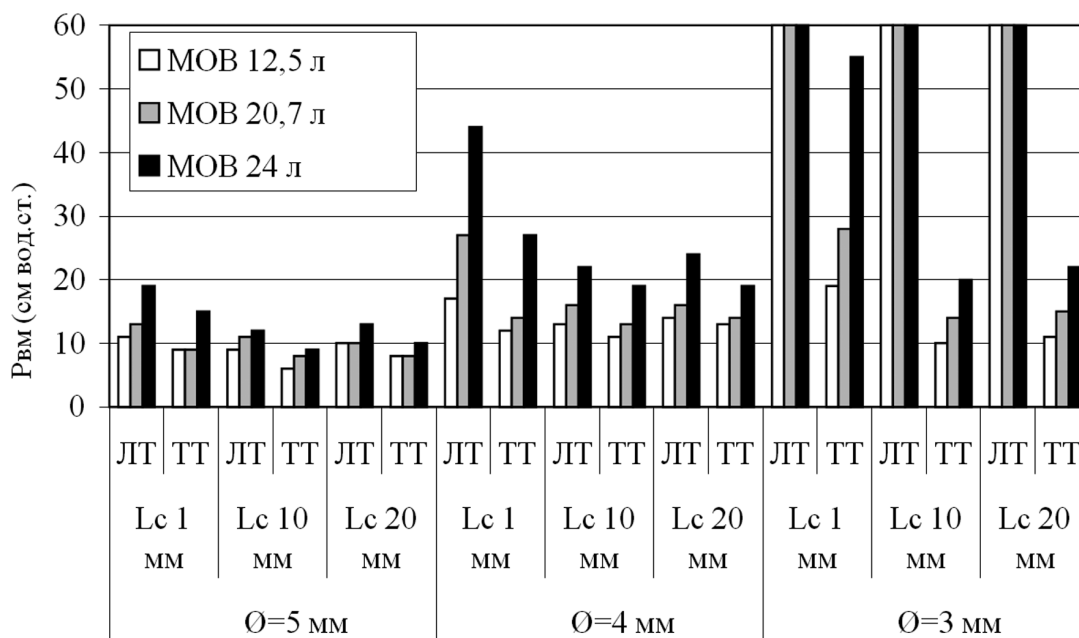


Рис. 4. Показатели Рвм (см вод. ст.) при ларинготрахеальной (ЛТ) и транстрахеальной (ТТ) СВ с различными значениями МОВ при стенозах Ø 3–5 мм протяженностью (Lc) 1, 10 и 20 мм в условиях технического эксперимента

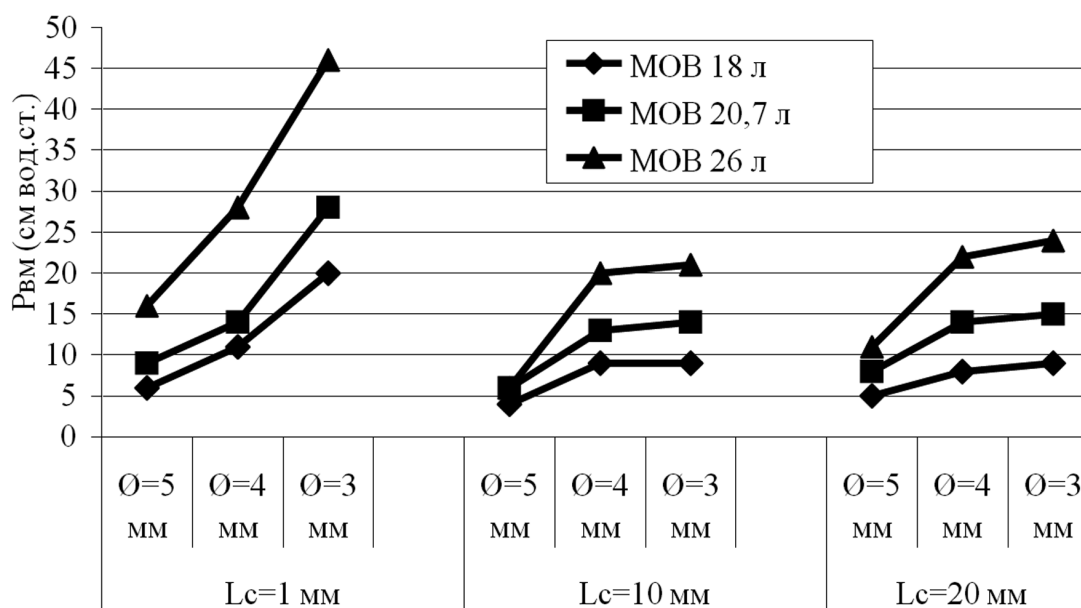


Рис. 5. Зависимость Рвм от протяженности стеноза (Lc) при СВ с различными значениями МОВ через ТТ катетер Ø 1,4 мм и Lk 10 см

При СВ через ТТ катетер показатели Рвм оказались меньше, чем через ЛТ катетер. Это вполне объяснимо, так как при ТТ СВ не создается дополнительного препятствия для пассивного выдоха. При ограничении выдоха за счет сужения просвета дыхательных путей внутрилегочное давление может значительно возрастать. Максимальные значения Рвм при диаметре дыхательной щели 4 и 5 мм достигали 30 см вод. ст., в то время как Рвм при ЛТ введении катетера через сужение Ø 3 мм находились в пределах 30–80 см вод. ст. и выше, что создает угрозу баротравмы легких. ТТ введение катетера позволяло сохранить существующий просвет для выдоха, поэтому значения Рвм находились в пределах 9–22 см вод. ст. при стенозах протяженностью 10–20 мм. В результате экспериментов было установлено, что при ЧДЦ 20 л/мин показатели Рвм были на 5–30 % выше, чем при ЧДЦ 100 л/мин и одинаковых значениях РД и Твд [2, 4]. Это свидетельствует о том, что низкочастотные режимы при стенозах ДП должны использоваться крайне осторожно. Вдох следует осуществлять только после завершения выдоха.

В ходе технических экспериментов было показано, что при стенозах Ø 3 и 4 мм показатели Рвм на некоторых режимах СВ достигали критических величин [3, 4]. В клинической практике это может сопровождаться перераздуванием легких с развитием пневмоторакса или пневмомедиастинума [6]. Следует также помнить о том, что незавершенный выдох при СВ у больных со стенозами гортани может сопровождаться значительным повышением

давления в легких в течение всего дыхательного цикла с последующими гемодинамическими расстройствами.

Важным результатом наших технических экспериментов было доказательство того, что на Рвм оказывает влияние протяженность сужения ДП (рис. 5). Наибольшие показатели Рвм регистрировали при стенозах Lc 1 мм, в то время как при Lc 10–20 мм были минимальные отличия в Рвм, хотя протяженность стеноза отличалась в 2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что необходимо учитывать особенности стеноза, то есть не только его просвет, но и протяженность. При значительных стенозах диаметром менее 5 мм, особенно при «мембранной» форме (1 мм) безопаснее использовать ТТ ВЧСВ [3, 4].

По нашему мнению, безопасность респираторной поддержки с использованием СВ достигается правильным выбором способа введения инсuffлирующего катетера и применением широкого диапазона режимов вентиляции. При диагностической прямой ларингоскопии у пациентов без признаков стеноза гортани или верхних отделов трахеи предпочтительнее проводить СВ легких через ларинготрахеальный (ЛТ) катетер, а при хирургических эндоскопических вмешательствах в этих случаях и наличии стеноза 1-й степени возможна СВ как через ЛТ, так и ТТ инсuffлирующий катетер, но при стенозе 2-й степени — только через ТТ катетер [4].

Для достижения безопасности осуществления ТТ СВ при плановом эндоскопическом вмешательстве на гортани необходимо строгое соблюдение протокола её выполнения. Основные положения

протокола включают показания, ограничения, мониторинг, а также порядок действий при возникновении осложнений. Внедрение протокола в клинику кафедры оториноларингологии СПбГМУ им. И. П. Павлова позволило резко снизить количество осложнений при использовании Св.

При нормальной проходимости ДП возможно применение как высокочастотного (ВЧ), так и нормочастотного (НЧ) режима СВ с РД до 4 атм, инспираторным временем до 50%, что обеспечивает МОВ до 50 л. При стенозе 1-й степени допустимо применение ВЧ или НЧ режима СВ с РД до 2,5 атм, инспираторным временем от 20 до 50% и МОВ от 20 до 50 л, однако желателен контроль внутритрахеального давления (Ртр). При стенозе 2-й степени предпочтительно применение высокочастотного режима струйной вентиляции с РД до 2,5 атм, МОВ до 20 л, инспираторным временем (Твд%) от 20 до 35%. Индивидуальный подбор режима СВ осуществляется установочными параметрами, включающими ЧДЦ, РД и Твд% или I: E. Установив первоначально ЧДЦ и Твд, РД необходимо повышать постепенно от 0,5 атм до 1,5–2,5 атм до достижения МОВ (л), рассчитанного по формуле $0,2 \times M$ (масса тела в кг) [1]. Для этого необходимо иметь данные предварительного тестирования струйного респиратора на режиме с выбранными установочными параметрами и использованием конкретного инсuffлирующего катетера. Обязательно следует осуществлять мониторинг Ртр и SpO_2 , а также контроль экскурсий грудной клетки, показателей ЧСС, АД и ЭКГ [4].

Многолетняя практика показала, что наибольшая безопасность лазерных эндоскопических вмешательств на гортани в отношении термических

осложнений достигается применением контактного лазерного инструментария и расположением инсuffлирующего катетера вне зоны воздействия [5]. Для этого анестезиолог должен быть знаком с характером патологического объекта, его распространенностью и планируемым объемом вмешательства. Необходимо заранее знать протяженность образования и располагать катетер, таким образом, чтобы исключить его случайный контакт с лазерным инструментарием. В такой ситуации ТТ СВ дает несомненные преимущества, так как введение катетера ниже объекта вмешательства исключает его повреждение лазером.

Наши клинические исследования показали возможность эффективной ВЧСВ с достижением адекватного газообмена у больных с сопутствующей патологией легких, системы кровообращения и ожирением (табл. 1). По нашему мнению, умеренные цифры ауто-ПДКВ (положительного давления в конце выдоха), сопровождающие ВЧСВ благоприятны у больных с перечисленной патологией. ВЧ режим СВ, за редким исключением, обеспечивает гарантированную оксигенацию артериальной крови, а ЧДЦ 100–120 л/мин не сопровождается повышением p_aCO_2 . В то же время мы столкнулись с некоторыми техническими проблемами реализации ВЧСВ у больных с ожирением, у которых из-за ограничения движений диафрагмы для изменения объема легких необходимы экскурсии грудной клетки в передне-заднем направлении. Однако опорная ларингоскопия с упором на грудину может существенно нарушить или полностью исключить эти экскурсии. Поэтому у больных с ожирением 2-й и 3-й степени в случае невозмож-

Таблица 1

Показатели pH , p_aCO_2 , p_aO_2 и SpO_2 у больных повышенного риска во время эндоскопических вмешательств на гортани с применением ВЧСВ с FiO_2 1,0 и $\leq 0,5$

Режим	Показатели	Патология $M \pm SD$ (min; max)			Без патологии $M \pm SD$ (min; max)
		Легкие	Кровообращение	Ожирение	
СД	pH	$7,38 \pm 0,05$ (7,25; 7,48)	$7,39 \pm 0,05$ (7,28; 7,48)	$7,40 \pm 0,05$ (7,31; 7,48)	$7,40 \pm 0,04$ (7,28; 7,49)
	p_aCO_2 мм рт. ст.	$40,3 \pm 4,46$ (30,4; 49,8)	$40,5 \pm 3,8$ (30,4; 50,0)	$38,5 \pm 4,5$ (32,2; 55,2)	$40,0 \pm 4,1$ (26,6; 53,1)
	p_aO_2 мм рт. ст.	$78,9 \pm 11,3$ (53,3; 101,0)	$80,9 \pm 11,7$ (45,8; 113,6)	$82,3 \pm 9,9$ (63,3; 99,7)	$83,5 \pm 10,6$ (56,7; 112,1)
ВЧСВ _{1,0} (FiO_2 1,0)	pH	$7,38 \pm 0,07$ (7,20; 7,55)	$7,41 \pm 0,05$ (7,31; 7,53)	$7,40 \pm 0,05$ (7,27; 7,55)	$7,41 \pm 0,06$ (7,27; 7,54)
	p_aCO_2 мм рт. ст.	$41,4 \pm 6,6$ (23,8; 57,1)	$40,5 \pm 5,1$ (22,4; 54,3)	$41,3 \pm 7,1$ (31,3; 63,9)	$39,8 \pm 5,5$ (24,0; 51,0)
	p_aO_2 мм рт. ст.	$190,3 \pm 46,2$ (102,7; 280,0)	$183,9 \pm 43,3$ (89,8; 298,8)	$178,3 \pm 43,1$ (90,2; 298,8)	$186,8 \pm 49,1$ (83,5; 332,4)
ВЧСВ _{0,5} ($FiO_2 \leq 0,5$)	pH	$7,39 \pm 0,06$ (7,17; 7,55)	$7,40 \pm 0,06$ (7,29; 7,56)	$7,38 \pm 0,05$ (7,26; 7,48)	$7,41 \pm 0,05$ (7,31; 7,57)
	p_aCO_2 мм рт. ст.	$40,1 \pm 7,02$ (20,5; 56,5)	$39,4 \pm 5,6$ (20,5; 54,7)	$41,3 \pm 6,2$ (33,4; 62,3)	$39,4 \pm 6,1$ (15,0; 54,7)
	p_aO_2 мм рт. ст.	$115,6 \pm 34,6$ (50,7; 203)	$123,9 \pm 29,2$ (55,8; 194,8)	$123,8 \pm 36,0$ (52,9; 189,3)	$138,2 \pm 45,0$ (73,0; 298,8)

СД – самостоятельное дыхание; ВЧСВ_{1,0} – высокочастотная струйная вентиляция с FiO_2 1,0; ВЧСВ_{0,5} – ВЧСВ с $FiO_2 \leq 0,5$

ности достичь нормальные показатели оксигенации, что мониторируется с помощью пульсоксиметрии (SpO_2), при выполнении указанной последовательности индивидуального подбора режима СВ необходимо осуществить следующий порядок действий. Во-первых, следует заменить опорную ларингоскопию на подвесную, во-вторых, при использовании ТТ СВ перейти на ЛТ СВ с использованием катетера большего диаметра, в-третьих, в случае применения ВЧСВ попробовать перейти на нормочастотную СВ, в-четвертых, повысить фракцию подаваемого кислорода в дыхательной смеси (FiO_2) более 0,5 и, наконец, при неэффективности всего перечисленного выполнить интубацию трахеи ЭТТ и проводить традиционную ИВЛ легких. В большинстве случаев удавалось обеспечить адекватную вентиляцию легких с помощью первых двух действий.

У больных со сниженными резервами систем органов дыхания и кровообращения следует избегать даже кратковременных периодов гипоксемии и гиперкапнии, для чего необходимо как можно быстрее устанавливать операционный ларингоскоп и подбирать установочные параметры СВ, обеспечивающие эффективный МОВ.

ВЫВОДЫ

1. Для эффективного использования во время эндоларингеальных вмешательств чрескатетерной струйной вентиляции легких анестезиолог должен протестировать применяемый респиратор вместе с катетером на результирующие показатели минутного объема вентиляции.
2. Чрескатетерная струйная высокочастотная вентиляция может применяться при стенозах гортани с диаметром до 3–5 мм. Однако особую осторожность в отношении баротравмы легких следует проявлять при мембранных стенозах.
3. Для предупреждения осложнений транстрахеальной струйной вентиляции необходимо строго соблюдать протокол её выполнения и использовать только в тех случаях, когда без неё нельзя обойтись.
4. Струйная чрескатетерная вентиляция легких обеспечивает адекватный газообмен у больных с патологией легких, кровообращения и ожирением.

◆ Информация об авторах

Колотилов Леонид Вадимович — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: leon956@yandex.ru.

Павлов Владимир Евгеньевич — к.м.н., анестезиолог-реаниматолог клиники оториноларингологии. ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д. 6/8. E-mail: pavlov-vladimir2007@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Колотилов Л.В.* Высокочастотная вентиляция легких как компонент анестезиологического обеспечения эндоларингеальных микрохирургических вмешательств (Экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Л., 1988. — 22 с.
2. *Колотилов Л.В., Павлов В.Е.* Экспериментально-техническое обоснование выбора режимов чрескатетерной струйной высокочастотной вентиляции легких для эндоскопических вмешательств по поводу стенозов гортани // Эфферентная терапия. — 2011. — № 4, том 18. — С. 45–49.
3. *Павлов В.Е.* Респираторная поддержка при анестезиологическом обеспечении эндоскопических микрохирургических вмешательств по поводу стенозов гортани: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — СПб., 2011. — 19 с.
4. *Павлов В.Е., Колотилов Л.В.* Стенозы гортани как анестезиологическая проблема эндоларингеальной микрохирургии // Российская оториноларингология. — 2011. — № 1(50). — С. 126–128.
5. *Плужников М.С., Карпищенко С.А., Рябова М.С.* Контактная лазерная фонохирургия. СПб.: Эскулап, 2005. — 194 с.
6. *Cook T.M., Alexander R.* Major complications during anaesthesia for elective laryngeal surgery in the UK: a national survey of the use of high-pressure source ventilation // Br.J. Anaesth. — 2008. — Vol. 101, N 2. — P. 266–272.

CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY SUPPORT IN ANESTHESIA OF ENDOLARYNGEAL OPERATIONS

Kolotilov L. V., Pavlov V. Ye.

◆ **Resume.** The article presents the practical aspects of jet ventilation (JV) methods usage during the anesthesiological support of endolaryngeal operations. The recommendations for the selection of JV methods and regimes subject the form of pathologic object, degree of its manifestation, localization, and also mode of endosurgical operation are given. The possibilities of JV complications prevention are discussed.

◆ **Key words:** jet ventilation of lungs; endolaryngeal surgery; complications.

Kolotilov Leonid Vadimovich — MD, PhD, Associate Professor. Department of Anaesthesiology-Reanimatology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: leon956@yandex.ru.

Pavlov Vladimir Yevgenyevich — MD, PhD, Anaesthesiologist-reanimatologist of Clinical Otorhinolaryngology. I.P. Pavlov State Medical University. 6/8, Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: pavlov-vladimir2007@yandex.ru.

© К. В. Павелец, А. А. Кашинцев,
Н. Ю. Коханенко, Е. Н. Имянитов

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

Резюме. Панкреатодуоденальная резекция является методом выбора при лечении рака поджелудочной железы. Эта операция технически трудно выполнима, обязательно дополняется широкой регионарной лимфодиссекцией и требует затраты большого количества времени. В работе выполнено сравнение методик диссекции — классической и с использованием ультразвукового скальпеля и Ligasure™. Было доказано, что использование современного оборудования позволяет полноценно выполнить регионарную лимфодиссекцию и мобилизацию панкреатодуоденального комплекса, уменьшить время операции, снизить частоту послеоперационных осложнений.

Ключевые слова:

рак поджелудочной железы;
регионарная лимфодиссекция;
ультразвуковой скальпель;
Ligasure™.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ДИССЕКЦИИ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является тяжелым заболеванием с плохим прогнозом. Общая пятилетняя выживаемость составляет 4 % [4]. Основным методом радикального лечения является хирургический — панкреатодуоденальная резекция (ПДР). При этом пятилетняя выживаемость редко превышает 10 % [7]. Только 15–20 % больных подлежат радикальному оперативному вмешательству [3]. На момент операции в 40 % случаев имеется региональное метастазирование [5], поэтому операция нередко дополняется расширенной лимфодиссекцией. Эта процедура, в связи с хорошим кровоснабжением гепатопанкреатодуоденальной зоны, требует тщательного гемостаза путем прошивания и лигирования сосудов, что требует большой затраты времени и инструментов. Ligasure™ — электротермическая биполярная система лигирования сосудов. Принцип действия её следующий: под действием небольшого давления и биполярной энергии на ткани, происходит изменение эластина и коллагена, а также стенок сосудов, приводя к их «запечатыванию». Постоянное измерение сопротивления тканей позволяет определить длительность воздействия и пересечь их [6]. Функция ультразвукового скальпеля заключается в том, что на конце инструмента находится генератор, моделирующий ультразвук с частотой 55,5 кГц. Воздействие на жидкость интра- и экстрацеллюлярного матрикса, вызывает кавитацию жидкости, некроз тканей и их рассечение, при этом денатурация белков обеспечивает перифокальную коагуляцию [1].

Проанализировав зарубежную литературу об успешном использовании данных методик при операциях на щитовидной железе, в гинекологии, проктологии, мы решили оценить их эффективность при операциях на поджелудочной железе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ и сравнение различных методик лимфодиссекции и мобилизации панкреатодуоденального комплекса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были сформированы 2 группы пациентов, которым была произведена панкреатодуоденальная резекция с 2008 по 2011 годы. При отборе больных учитывался возраст, стадия заболевания, гистологическая структура опухоли. В первой группе использовали классическую методику диссекции, во второй — ультразвуковой скальпель (Ethicon Endo-Surgery) и Ligasure™ (Valleylab). Для сравнения эффективности методик использовалась оценка времени, затраченного на операцию, длительности послеоперационного пребывания в стационаре, наличие и характер осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2008 по 2011 годы было выполнено 63 панкреатодуоденальные резекции по поводу гистологически подтвержденного рака поджелудочной железы (РПЖ). В первую группу вошли 42 пациента,

УДК: 616.37-006.6

Таблица 1

Демографические показатели и характеристики опухолей

Показатель	Панкреатодуоденальная резекция	
	Классическая методика, n – 42	Применение аппаратов, n – 21
Средний возраст (годы $\pm$ с.о.)	54,8 $\pm$ 18,1	66,1 $\pm$ 19,8
Соотношение мужчины : женщины	21 : 12	6 : 14
Средний размер опухоли (см $\pm$ с.о.)	2,5 $\times$ 2,22 $\pm$ 1,3	3,1 $\times$ 2,4 $\pm$ 1,2
с.о. — стандартное отклонение		

которым во время операции мобилизация комплекса, лимфодиссекция, реконструктивный этап и гемостаз выполнялись классическим методом, используя зажимы, ножницы, лигатуры. Во вторую — 21 пациент. Во время операции в особенно в момент мобилизации панкреатодуоденального комплекса и лимфодиссекции, активно использовали Ligasure™, а также ультразвуковой гармонический скальпель.

В выделенных группах отсутствовало различие в демографических показателях, стадиях заболевания и гистологической характеристике опухолей (табл. 1). Средний возраст больных в первой группе составил 54,8 ($\pm$ 18,1), а во второй — 66,1 ($\pm$ 19,8) лет. При гистологическом исследовании превалировала аденокарцинома: у 28 пациентов (44,4%) — умереннодифференцированная, у 17 (27,0%) — высокодифференцированная, у 10 (15,9%) — низкодифференцированная, у 8 (12,7%) — нейроэндокринный рак. Согласно 7-й версии TNM классификации [7], при исследовании опухоли и региональных лимфоузлов, у больных были установлены следующие стадии: I B — 4 больных (6,4%), II A — 9 (14,3%), II B — 36 (57,1%), III — 14 (22,2%).

Средняя продолжительность времени операции составила для I группы 399,29 $\pm$ 46,82 минуты, а для II — 345,00 $\pm$ 21,34 минуты. Средняя продолжительность пребывания в стационаре после операции была не одинакова и составила для I группы 28,05 $\pm$ 11,01 дней, а для II — 21,14 $\pm$ 7,08 дней. В послеоперационном периоде осложнения развились в первой группе у 7 больных (16,7%), во второй у 1 (9,5%) (табл. 2).

Общая летальность составила 4,8% (3 пациента), при этом в первой группе умерло 2, а во второй — 1 больной.

ВЫВОДЫ

Использование Ligasure™ и ультразвукового гармонического скальпеля позволяет:

- уменьшить время операции;
- снизить число послеоперационных осложнений;
- уменьшить длительность пребывания пациента в стационаре;
- достигается более тщательная и расширенная лимфодиссекция.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amaral J.F. The experimental development of an ultrasonically activated scalpel for laparoscopic use // Surgical laparoscopy endoscopy. — 1994. — Vol. 2. P. 92–99.
2. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 6th ed. // American Cancer Society. New York. — Springer Verlag. — 2010.
3. Ellsmere J., Morteale K., Sahani D. et al. Does multidetector – row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the respectability of pancreatic head adenocarcinoma? // Surg. Endoscopy. — 2005. — Vol. 19. — P. 369–373.
4. Jemal A., Siegel R., Murray T. et al. Cancer statistic // CA Cancer J. Clin. — 2007. — Vol. 57. — P. 43–66.
5. Haller D.G. New perspectives in the management of pancreas cancer // Seminars Oncology. — 2003. — Vol. 30. — P. 3–10.
6. Kennedy J.S., Buysee S.P., Lowes K.R., Ryan T.P. Recent innovation in bipolar electrosurgery // Minimal invasive therapy allied technology. — 1999. — Vol. 8. — P. 95–99.
7. Trede M., Schwall G., Saeger H.D. Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality // Ann. Surg. — 1990. — Vol. 211. — P. 447–458.

Таблица 2

Частота послеоперационных осложнений

	Группа 1	Группа 2
ТЭЛА	1	1
Внутрибрюшные абсцессы	4	0
Некроз культи ПЖ	2	0

ASSESSMENT OF MODERN DISSECTION TECHNIQUES IN PANCREATODUODENAL RESECTION

Pavelets K.V., Kashintsev A.A., Kokhanenko N.Yu., Imyanitov Ye.N.

◆ **Resume.** Pancreatoduodenal resection is the common method in cure of the pancreatic cancer. This approach is technically difficult and need a wide regional lymph node dissection which very time-consuming. In this work we compare methods of conventional dissection technique versus Ligasure™ with Harmonic scalpel in pancreatoduodenal resection. The using of modern equipment allows us to make high-grade regional dissection, reduces the operation time, decrease the risk of postoperative complication.

◆ **Key words:** pancreatic cancer; regional lymph node dissection; ultrasonic scalpel; Ligasure™.

◆ Информация об авторах

Павелец Константин Вадимович — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: 9972497@mail.ru.

Кашинцев Алексей Ариевич — аспирант кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: akashincev@list.ru.

Коханенко Николай Юрьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kohanenko@list.ru.

Имянитов Евгений Наумович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра медицинской генетики. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

Pavelets Konstantin Vadimovich — MD, PhD, Professor, Prof. A.A. Rusanov Department of Surgery Faculty. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: 9972497@mail.ru.

Kashintsev Aleksey Ariyevich — Post-graduate, Prof. A.A. Rusanov Department of Surgery Faculty. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: akashincev@list.ru.

Kokhanenko Nikolay Yuryevich — MD, PhD, Professor, Head of Prof. A.A. Rusanov Department of Surgery Faculty. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kohanenko@list.ru.

Imyanitov Yevgeniy Naumovich — MD, PhD, Professor, Head of the Medical Genetic Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

© Н.В. Хайцев, А.Г. Васильев,
А.П. Трашков

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

Резюме. Опухоли неакклиматизированных к гипоксии крыс при действии острой гипоксической (барокамера) и гемической (окись углерода) гипоксии снижали напряжение кислорода, а при действии острой тканевой гипоксии (NaCN) — повышали. Опухоль при акклиматизации к гипоксии выбирает такие механизмы, которые в основном связаны с повышением напряжения кислорода, что приводит к меньшему уровню понижения напряжения кислорода при острой гипоксической гипоксии, чем в мышце бедра. При этом все типы острых гипоксий вызывали уменьшение напряжения кислорода в злокачественном образовании.

Ключевые слова: акклиматизация к гипоксии; лимфосаркома; гипоксическая, гемическая и тканевая гипоксия; напряжение кислорода.

ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ АККЛИМАТИЗАЦИИ К ГИПОКСИИ НА УРОВЕНЬ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В ОПУХОЛИ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ РАЗЛИЧНОГО ТИПА

Известно, что на начальных этапах стрессорные воздействия, вне зависимости от специфического механизма действия стрессора на организм, повышают общее потребление кислорода. Причем степень этого повышения находится в прямой зависимости от уровня функциональной активности гипофиз-адреналовой системы [4]. Также обнаружено, что общее потребление кислорода повышено у тренированных к гипоксии животных [5]. Вместе с тем нет данных о том, как это может сказаться на напряжении кислорода, особенно в таком относительно автономном образовании, как злокачественная опухоль.

Ранее нами было показано, что после предварительной тренировки животных к гипобарической гипоксии уровень напряжения кислорода в лимфосаркоме Плисса при ионизирующем облучении был повышен [12]. Изменения, происходящие в организме при тренировке к гипоксии, влияют и на опухоль. Однако отдельные элементы общей адаптационной реакции трансформируются по-разному организмом в целом и злокачественной опухолью. Акклиматизация к гипоксии — сложный комплекс реакций различной природы. При этом следует выделить, с одной стороны, реакции специфические — стимуляция системы кроветворения, усиление функциональной активности дыхательной и сердечнососудистой систем, активирование окислительно-восстановительных процессов и т.д., с другой — неспецифические, реализующиеся, вероятно, через нейроэндокринную систему [13].

Также нельзя недооценивать «истинные неспецифические» приспособительные реакции, которые осуществляются на клеточном и тканевом уровне без участия нейроэндокринной регуляции [3]. Реальное существование этих филогенетически древних механизмов неспецифической резистентности не подлежит сомнению, хотя содержание их до сих пор остается недостаточно раскрытым.

Цель нашего исследования заключалась в выявлении приоритетных акклиматизационных механизмов в перевиваемой крысиной лимфосаркоме, в отличие от всего организма в целом, путем изучения изменения напряжения кислорода в ткани при стрессорных гипоксических воздействиях разной природы.

Исследования выполнены на самцах альбиносов серых крыс массой тела 110–120 гр., разведения ГП «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Содержание животных и проведение экспериментальных исследований с их участием осуществлялось в соответствии с нормами биоэтики («Принципы надлежащей лабораторной практики» (РФ ГОСТ Р-53434–2009), Матюшин, А.И. Деонтология медико-биологического эксперимента/А.И. Матюшин, В.С. Осняч, Т.Н. Павлова. — М., 1987. — 75 с.).

При моделировании опухолевого процесса использовали штамм лимфосаркомы Плисса из коллекции штаммов трансплантируемых опухолей НИИ Онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Для перевивки использовалась измельченная в физиологическом растворе опухоль по 0,1 мл под кожу боковой поверхности туловища. Перевивку производили за 10 дней до окончания процедуры акклиматизации. Акклиматизация к гипоксии осуществлялась в барока-

УДК: 616-006+ 612.27

мере (ВШ-0,035). Животные в течение 2 месяцев по 3 часа в сутки выдерживались на условной «высоте» 4000 м над уровнем моря.

На следующий день после окончания акклиматизации животные подвергались острым гипоксическим воздействиям различного типа: тканевой, гемической и гипобарической гипоксии. Для разных типов гипоксий требовалось, соответственно, — внутримышечное введение раствора NaCN (доза — 11 мг/кг), ингаляция CO (6,4–6,6 мг/л в течение 5 минут) и содержание в барокамере на «высоте» 11 000 м в течение 3 минут. В каждом случае добивались вхождения животных в состояние «боковое положение».

В момент определения напряжения кислорода без вариантов гипоксического воздействия животные обездвигивались гексеналом (90 мг/кг; внутривенно). Напряжение кислорода в тканях определялось электрохимическим методом на полярографе LP-7 e (ЧССР) открытым состаренным платиновым электродом по методу В. А. Березовского [7].

Результаты представлены в виде $M \pm SE$ (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего арифметического). Статистически значимым уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ($p < 0,05$).

Проведенные исследования показали (табл. 1), что у неакклиматизированных животных в опухолях при действии острой гипоксической (барокамера) и гемической (окись углерода) гипоксии напряжение кислорода снижается ($p < 0,05$), а при действии острой тканевой гипоксии (NaCN), наоборот, повышается. Напряжение кислорода в мышце бедра достоверно изменилось только при действии острой тканевой гипоксии: наблюдалось повышение значения показателя.

Акклиматизация к гипобарической гипоксии крыс с перевитой лимфосаркомой приводила к достоверному ($p < 0,05$) увеличению напряжения кислорода как в опухоли, так и в здоровых тканях бедра. Причем, в опухоли это было выражено в большей степени. Эта разница отмечалась и среди нетренированных к гипоксии больных животных, однако она была более существенной, чем у тренированных: соотношение напряжения кислорода в опухоли к таковому в бедре составляло 1,70 и 1,36, у неакклиматизированных и акклиматизированных соответственно. Следовательно можно предположить, что акклиматизация оказывает «сглаживающий» эффект на выраженность приспособительных реакций у опухоли, по сравнению с мышцей бедра, в условиях покоя.

Среди акклиматизированных крыс изменения напряжения кислорода в опухоли и в здоровых тканях оказались сходными при остром гипоксическом стрессе различной природы. Уровень напряжения кислорода стремился к уменьшению при острой тканевой и гемической гипоксии и достоверно ($p < 0,05$) снижался при гипоксической гипоксии. При этом соотношение напряжения кислорода в опухоли к таковому в мышце бедра среди акклиматизированных животных было всегда больше единицы, а в случае гипоксической гипоксии составляло даже 1,83. В этой же ситуации у неакклиматизированных крыс эта величина равнялась 0,71.

Полученные данные позволяют предположить, что опухоль тренированных к гипоксии животных в силу своей «автономности» из всего многообразия защитных реакций, связанных с адаптацией к гипоксии, реализует в основном

Таблица 1

Напряжение кислорода, мм рт.ст., при различных типах острой гипоксии в опухолевой ткани и в мышцах бедра акклиматизированных и неакклиматизированных к гипоксии крыс ($M \pm SE$)

Вариант		Виды острого гипоксического воздействия			
		Без воздействия	NaCN	CO	Барокамера
Контроль (бедро)		23,38 $\pm$ 4,82 n = 20	43,11 $\pm$ 3,89* n = 6	28,11 $\pm$ 5,43 n = 6	17,81 $\pm$ 5,97 n = 6
Неакклиматизированные	бедро	22,39 $\pm$ 3,39 n = 20	45,45 $\pm$ 12,41* n = 6	16,40 $\pm$ 4,89 n = 6	17,43 $\pm$ 6,62 n = 6
	опухоль	38,08 $\pm$ 3,72 n = 20	50,60 $\pm$ 9,79 n = 6	22,96 $\pm$ 5,78* n = 6	12,37 $\pm$ 4,10* n = 6
Опухоль/Бедро		1,70	1,11	1,40	0,71
Акклиматизированные (бедро)		53,98 $\pm$ 9,80 n = 10	39,36 $\pm$ 6,61 n = 6	32,80 $\pm$ 11,61 n = 6	21,09 $\pm$ 4,34* n = 6
Акклиматизированные	бедро	44,42 $\pm$ 10,69 n = 10	39,36 $\pm$ 10,94 n = 6	31,86 $\pm$ 12,77 n = 6	11,24 $\pm$ 4,46* n = 6
	опухоль	67,48 $\pm$ 12,46 n = 10	48,26 $\pm$ 10,53 n = 6	38,89 $\pm$ 10,55 n = 6	20,62 $\pm$ 6,68* n = 6
Опухоль/Бедро		1,52	1,23	1,22	1,83

* — $p < 0,05$ по сравнению с вариантом «Без воздействия»; n — число наблюдений

увеличение потребления кислорода в момент стресс-воздействия, что выявляется через повышение напряжения кислорода. Информативность показателя «напряжение кислорода в тканях» до сих пор не оспаривается и является диагностически ценной, например, в отношении тканей головного мозга [10]. Кроме того, возрастание напряжения кислорода в нервной ткани некоторые авторы считают одним из механизмов защиты от барокамерной гипоксии [1].

Таким образом, можно заключить, что опухоль при акклиматизации к гипоксии выбирает такие механизмы, которые в основном приводят к повышению напряжения кислорода. Среди вероятных механизмов — усиление мощности гликолиза [6], изменение соотношения АТФ/АДФ [8], активация митохондриальных ферментов [9], неоангиогенез [2] и т.п. Это особенно ярко проявляется в момент предъявления опухоли дополнительной нагрузки — гипоксического стресса разной природы. Предварительная тренировка к периодической гипоксической гипоксии не выявила преимущественного действия системных механизмов адаптации по сравнению с механизмами защиты со стороны опухоли при острой тканевой и гемической гипоксии: напряжение кислорода менялось по сходной динамике и в мышце и в опухоли. Отравление окислительных ферментов при действии NaCN или CO, кроме образования карбоксигемоглобина (известно негативное влияние угарного газа на окислительные ферменты [11]), нивелировало преимущество опухоли в тканевых механизмах защиты. При острой гипоксической нагрузке напряжение кислорода в опухоли превышало таковое в мышце на 83 %. Следовательно, здоровые ткани тренированного к гипоксии организма в такой же ситуации гораздо в меньшей степени повышают уровень напряжения кислорода, вероятно, пользуясь системными возможностями, например, нейрогуморальной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абазова И.С., Шаов М.Т., Пшикова О.В. Кислородзависимые электрофизиологические и термодинамические механизмы протекции нервных клеток от гипоксии // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 3. — С. 7–10.
2. Амчиславский Е.И. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5. — № 5–6. — С. 493–506.
3. Барбашова З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. — М.-Л.: Наука, 1960. — 216 с.
4. Васильев Г.А., Беляев В.А., Тиунов Л.А. К вопросу об оценке радиочувствительности белых крыс // Радиобиология. — 1966. — Т. 4. — № 5. — С. 687–689.
5. Васильев Г.А., Медведев Ю.А., Хмельницкий О.К. Эндокринная система при кислородном голодании. — Л.: Наука, 1974. — 172 с.
6. Гидранович А.В., Коневалова Н.Ю., Луд Н.Г. Биохимические показатели липидного и углеводного обменов как метаболические предикторы рака молочной железы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2009. — Т. 8. — № 4. — С. 89–99.
7. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярографическое определение кислорода в организме. — М.: Медицина, 1975. — 232 с.
8. Лукьянова Л.Д. Клеточные механизмы резистентности к гипоксии // «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция». Всероссийская конф. — М.: БЭБИМ, 1997. — С. 74–75.
9. Меерсон Ф.З. Адаптация к высотной гипоксии // Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии. — М.: Наука, 1986. — С. 222–250.
10. Петриков С.С., Солодов А.А., Гусейнова Х.Т. и др. Роль многокомпонентного нейромониторинга в определении тактики интенсивной терапии больной с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга // Анестезиология и реаниматология. — 2009. — № 3. — С. 61–63.
11. Тиунов Л.А., Кустов В.В. Токсикология окиси углерода. — М.: Медицина, 1980. — 289 с.
12. Хайцев Н.В., Трашков А.П., Васильев А.Г. и др. Влияние предварительной тренировки к гипоксии на уровень напряжения кислорода в опухоли при ионизирующем облучении // Педиатр. — 2012. — Т. 3. — № 2. — С. 37–39.
13. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Медгиз, 1960. — 254 с.

THE EFFECT OF ADVANCE HYPOXIC TRAINING UPON TISSUE OXYGEN TENSION IN THE TUMOR DURING AQUE HYPOXIA OF DIFFERENT TYPES

Khaytsev N.V., Vasilyev A.G., Trashkov A.P.

◆ **Resume.** The tumors of rats who had not been acclimated to hypoxia subjected to acute hypoxic hypoxia (altitude chamber) as well as blood hypoxia (carbon monoxide) decreased tissue oxygen tension while histotoxic hypoxia (NaCN) on the contrary increased tissue oxygen tension. The tumor acclimated to hypoxia seems to select compensatory mechanisms mostly associated with increased tissue oxygen tension thus taking advantage of lower extent of tissue oxygen tension when subject

to acute hypoxic hypoxia than in femoral muscle. All types of acute hypoxias caused a decrease of tissue oxygen tension in the malignancy.

◆ **Key words:** acclimation to hypoxia; lymphosarcoma; hypoxic hypoxia; blood and histotoxic hypoxia; tissue oxygen tension.

◆ Информация об авторах

Хайцев Николай Валентинович — д.б.н., профессор кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Васильев Андрей Глебович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Трашков Александр Петрович — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Khaytsev Nikolay Valentinovich — MD, Full Professor, Department of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Vasilyev Andrey Glebovich — MD, Full Professor, Head of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Trashkov Aleksandr Petrovich — MD, PhD, Assoc. Professor of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

© К.И. Пшеничная¹,
О.Г. Головина²,
Е.В. Люгаев¹

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ И ВРОЖДЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА

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

²«Российский научно-исследовательский
институт гематологии и трансфузиологии»
ФМБА, Санкт-Петербург

Резюме. Нарушения содержания в крови и активности фактора Виллебранда могут носить врожденный или приобретенный характер — при заболеваниях различной природы. Приобретенные нарушения фактора Виллебранда или приобретенный синдром Виллебранда (ПСВ) у детей описан в единичных исследованиях. В настоящей работе приводятся данные о клинических проявлениях и динамике геморрагического синдрома у 30 детей с ПСВ в возрасте от 1 года 1 мес. до 18 лет, страдающих различными видами патологии. Аналогичный анализ клиники и динамики проявлений кровоточивости проведен у 33 детей с болезнью Виллебранда. Установлено, что клинические проявления кровоточивости микроциркуляторного типа у детей обеих групп аналогичны, но у детей с ПСВ выявлено преобладающее ограниченное число геморрагических симптомов, отличающихся меньшей продолжительностью и интенсивностью, и отсутствие гематомного компонента геморрагического синдрома. В отдаленные сроки, на фоне положительной динамики основного заболевания рецидивы геморрагического синдрома прекращаются, в отличие от пациентов с болезнью Виллебранда.

Ключевые слова: дети;
кровоточивость; геморрагический
синдром; фактор Виллебранда.

Проявления геморрагического синдрома у детей как изолированные, так и сопутствующие различным видам патологии, могут быть обусловлены врожденными нарушениями гемостаза, а также представлять собой осложнение другого, основного патологического процесса [1, 2, 3, 4]. Одним из наиболее распространенных видов патологии гемостаза является болезнь Виллебранда, сопровождающаяся смешанным или микроциркуляторным типом кровоточивости [5, 9, 10]. Частота врожденных дефектов фактора Виллебранда является достаточно высокой, и составляет с учетом всех форм и вариантов течения, по данным различных исследователей, от 0,08–2 % [5, 6]. Наряду с этим, аналогичный клинический симптомокомплекс был описан у пациента с системной красной волчанкой в 1968 году [15], а затем и при различных других заболеваниях: лимфопролиферативные заболевания, миелопролиферативные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, моноклональные гаммапатии, неоплазии, острый лейкоз, врожденные пороки сердца, гастроинтестинальная ангиодисплазия, Эпштейн-Барр вирусная инфекция, синдром Элерса-Данло, талассемия и некоторые другие. Подобный синдром стал известен при использовании ряда лекарственных веществ: ципрофлоксацин, вальпроевая кислота, гидроксизил крахмал [12, 13, 14, 16]. При всех этих состояниях отсутствовали данные, подтверждающие наличие врожденного дефекта фактора Виллебранда. В этой связи сформировалось представление о вторичном, приобретенном синдроме Виллебранда (ПСВ). Сведения о данном патологическом состоянии у детей в доступной литературе немногочисленны, и носят характер описания отдельных случаев [11, 12, 16]. В то же время знание особенностей возникновения, течения, диагностики ПСВ у детей, позволит педиатрам оптимизировать лечебную тактику, обеспечить адекватную реабилитацию пациентов с геморрагическим синдромом при данном состоянии, а также избежать гипердиагностики болезни Виллебранда и ряда ограничений для детей, переносящих вторичную гемостазиопатию, обусловленную патогенетическими механизмами основного заболевания.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей характера и динамики геморрагического синдрома у детей с приобретенным синдромом Виллебранда и болезнью Виллебранда.

Объектом исследования служили дети, наблюдавшиеся и обследованные специалистами гематологами в период с 2008–2011 гг. в Консультативно-диагностическом центре для детей. В основную группу были включены 30 пациентов, страдавших проявлениями геморрагического синдрома на фоне заболеваний, представленных в исследованиях различных авторов, как возможный фон для развития вторичного синдрома Виллебранда: пролапс митрального клапана, гипотиреоз, Эпштейн-Барр вирусная инфекция, талассемия, приём препаратов вальпроевой кислоты. У 14 детей этой группы имела место онкогематологическая патология: 9 детей страдали острым лейкозом, 1 ребенок — хроническим миелолейкозом, 2 — лимфомами,

УДК: 616.151.5+616-056.7-053.2

Таблица 1

Возраст возникновения проявлений повышенной кровоточивости у детей основной группы и группы сравнения

Возраст	Основная группа		Группа сравнения	
	Число детей (n = 30)	100 %	Число детей (n = 33)	100 %
1–3 года	3	11,5	2	6
4–7 лет	14	42,4	7	21
8–14 лет	10	34,6	19	58
15–18 лет	3	11,5	5	15

2 — опухолью Вильмса. Все пациенты были взяты в настоящее исследование до начала специфической терапии. Обязательным условием включения пациентов в основную группу служило отсутствие у них отягощённого семейного анамнеза по повышенной кровоточивости у кого-либо из родственников. Возраст детей составил от 1 года 1 месяца до 18 лет. В основной группе было 12 мальчиков и 18 девочек. При проведении соответствующего лабораторного обследования, в период наличия геморрагических проявлений, у всех пациентов были выявлены изменения системы гемостаза, характерные для нарушения содержания и/или активности фактора Виллебранда. Эти изменения (увеличение длительности кровотечения, индекса АПТВ, нарушение агрегации тромбоцитов с ристомидином, снижение активности фактора Виллебранда) носили транзиторный характер и имели тенденцию к нормализации на фоне положительной динамики основного заболевания. Параллельно геморрагический синдром был изучен у 33 детей группы сравнения в возрасте от 3 до 18 лет, куда были включены пациенты с подтверждённой болезнью Виллебранда, в соответствии с требованиями стандарта диагностики данной патологии [8]. В этой группе, в отличие от основной, все дети имели отягощённый семейный гемостазиологический анамнез, и не страдали на момент обследования сопутствующими заболеваниями. Лабораторные тесты, подтверждающие наличие болезни Виллебранда, были изменены как при первичном, так

и при повторных исследованиях, хотя выраженность нарушений могла отличаться в различные периоды обследования. Поводом для исследования служило наличие геморрагических проявлений у всех детей основной группы и группы сравнения. Для изучения характера и динамики геморрагий использовался клиничко-анамнестический метод, включавший осмотр пациента с анализом объективных данных, а также сбор гематологического анамнеза по специальной анкете, разработанной К. И. Пшеничной [7], изучение всех медицинских документов, содержащих сведения о проявлениях кровоточивости. Анализ геморрагического синдрома осуществлялся как при первичном обращении пациентов, так и в динамике, включая катамнестические сведения по истечении 2–4 лет.

Возраст возникновения первых симптомов повышенной кровоточивости у детей основной группы различался в зависимости от развития основных заболеваний. В группе сравнения, при болезни Виллебранда, первые проявления геморрагического синдрома возникали в дошкольном или раннем школьном возрасте (табл. 1).

Количество геморрагических симптомов у пациентов основной группы и группы сравнения было неодинаковым. В основной группе преобладали пациенты, имевшие один симптом повышенной кровоточивости: 16 из 30 пациентов (53,3%), число детей с двумя, а также тремя и более симптомами было соответственно меньшим: 11 детей (36,7%) и 3 детей (10%) — рисунок 1. В груп-



Рис. 1. Количество симптомов повышенной кровоточивости в основной группе (%)

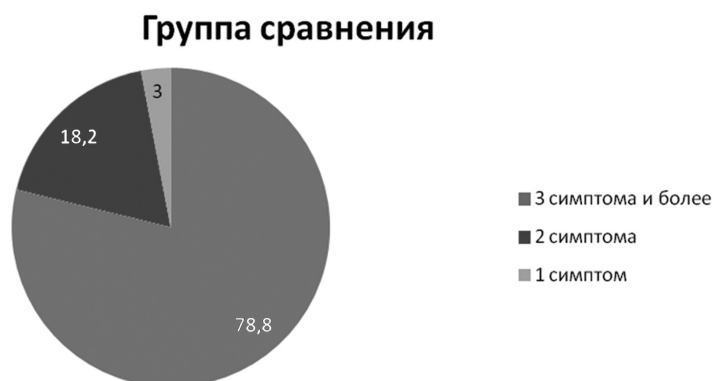


Рис. 2. Количество симптомов повышенной кровоточивости в группе сравнения

пе сравнения, напротив, преобладали пациенты с 3 и более геморрагическими симптомами — 26 из 33 человек (78,8%), по 2 симптома имели 6 человек (18,2%) и лишь единственный ребёнок (3,0%) имел всего один геморрагический симптом (рис. 2).

Наиболее часто встречающимися проявлениями повышенной кровоточивости у детей обеих групп являлись носовые кровотечения

и «синячковость»: легкое появление, длительное угасание и массивность экхимозов, а также их неадекватность полученной травме. Достоверно чаще эти проявления встречались среди детей группы сравнения. Другие признаки кровоточивости по микроциркуляторному типу встречались несколько реже, по сравнению с носовыми кровотечениями и геморрагиями на коже у детей обеих групп (табл. 2). Обращает внимание то, что

Таблица 2

Проявления геморрагического синдрома у детей обследованных групп

Проявления геморрагического синдрома	Основная группа		Группа сравнения		Достоверность отличия между группами
	Число детей	% (n = 30)	Число детей	% (n = 33)	
Носовые кровотечения	15	47,6	29	87,9	p < 0,001
Экхимозы	9	30,0	26	78,8	p < 0,001
Мелкоточечные геморрагии на коже	4	13,3	13	39,4	–
Кровотечения из десен	4	13,3	13	39,4	p < 0,05
Обильные (со сгустками) и/или продолжительные месячные	2	6,7	4	12,1	–
Длительное заживление ран	1	3,3	7	21,2	p = 0,08 тенденция
Длительно кровоточащая пупочная ранка	1	3,3	3	9,1	–
Кефлогематома	1	3,3	2	6,1	–
Появление гематом	1	3,3	2	6,1	–
Кровоизлияния в склеры	0	0	4	12,1	–
Кровотечения после удаления зубов	0	0	6	18,2	p < 0,05
Кровотечения после травм, операций	0	0	2	6,1	–

Таблица 3

Причины появления носовых кровотечений у детей основной группы и группы сравнения

Причины появления носовых кровотечений	Основная группа		Группа сравнения		Достоверность отличия между группами
	Число детей	% (n=15)	Число детей	% (n=29)	
На фоне ОРВИ	4	26,7	3	10,3	–
Расширены сосуды Киссельбахова сплетения	4	26,7	1	3,5	–
Носовые кровотечения при ВСД	3	20	2	6,9	–
Спонтанные	2	13,3	21	72,4*	p<0,001
После травмы	2	13,3	2	6,9	–

каждый из геморрагических симптомов с большей частотой имел место у детей группы сравнения, то есть при болезни Виллебранда в противоположность детям с ПСВ. Особенно характерна для детей основной группы более низкая частота кровоточивости при повреждениях: длительное заживление ран, кровоточивость десен при чистке зубов, длительная кровоточивость пупочной ранки, а также кровотечения после удаления зубов, травм и оперативных вмешательств. Обильные и продолжительные menses у девочек также были более типичны для пациенток группы сравнения.

Поскольку у всех обследованных пациентов первое место по частоте встречаемости геморрагических симптомов принадлежит носовым кровотечениям, были проанализированы их особен-

ности. В основной группе носовые кровотечения возникали под действием различных провоцирующих факторов, в то время как у детей с болезнью Виллебранда они достоверно чаще развивались спонтанно (табл. 3). В основной группе преобладали дети с легкими и умеренными кровотечениями: в виде редких или частых капель, соответственно, при этом интенсивность кровотечения сохранялась чаще всего без изменений у каждого конкретного пациента. В группе сравнения, напротив, у одного и того же пациента кровотечения могли существенно отличаться по интенсивности, включая обильные кровотечения: «струей» или «поток», со слов пациентов. Продолжительные кровотечения, более 10 минут, достоверно чаще имели место у детей группы сравнения, в то время, как менее длительные кровотечения преоб-

Таблица 4

Характеристика интенсивности, длительности и способа остановки носовых кровотечений у детей основной группы и группы сравнения

Характеристика носового кровотечения	Основная группа		Группа сравнения		Достоверность отличия между группами
	Число детей	% (n=15)	Число детей	% (n=29)	
Легкое	12	80	15	51,7	–
Умеренное	3	20	12	41,4	p<0,001
Интенсивное	0	0	2	6,9	–
> 10 мин	4	26,7	19	65,5*	p<0,05
< 10 мин	11	73,3	10	34,5*	p<0,05
Самостоятельно останавливается	14	93,3	21	72,4	–
Останавливается с пособиями	1	6,7	8	27,6*	p<0,05

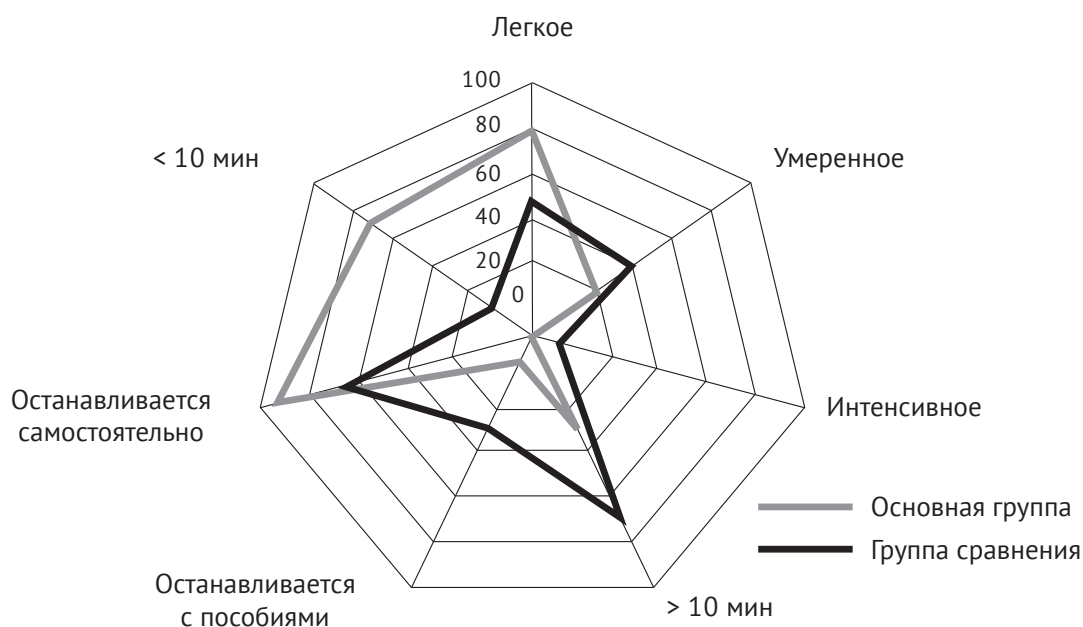


Рис. 3. Сравнение интенсивности, длительности и способа остановки носовых кровотечений в обследуемых группах

ладали у детей основной группы, с ПСВ (табл. 4). У всех пациентов носовые кровотечения останавливались, как правило, самостоятельно, однако в группе сравнения чаще, чем в основной группе приходилось останавливать кровотечения с пособиями (рис. 3).

Таким образом, носовые кровотечения у детей основной группы отличались более легким течением, меньшей продолжительностью и спонтанным прекращением по сравнению с детьми с болезнью Виллебранда.

Частота кровотечений также отличалась у детей обеих групп. В основной группе количество эпизодов носовых кровотечений не превышало одного раза в 1–2 месяца, лишь у 2 детей кровотечения имели большую частоту. В группе сравнения значительное число детей имели носовые кровотечения чаще 1 раза в месяц (табл. 5).

В основной группе сезонное учащение кровотечений в осенне-зимний период отмечали 26,9% детей, в то время как в группе сравнения это

имело место достоверно чаще — у 66,7% детей ($p < 0,001$).

Вероятнее всего предположить, что особенности частоты и слабо выраженной сезонности проявлений кровоточивости у детей основной группы связаны с колебаниями активности фактора Виллебранда, обусловленными динамикой основного заболевания. У детей, страдающих болезнью Виллебранда, без отягощенности другими видами патологии, можно ожидать более выраженной сезонности проявлений геморрагического синдрома в зависимости от физиологических сезонных колебаний некоторых показателей системы гемостаза.

С целью изучения динамики геморрагического синдрома выполнено исследование катамнеза у детей основной группы и группы сравнения.

У 16 из 30 пациентов основной группы, имевших различные виды соматической патологии, был проанализирован гемостазиологический катамнез в сроки от 2 лет 4 месяцев до 4 лет 11 месяцев после первоначального клинического эпизода.

Таблица 5

Частота носовых кровотечений у детей основной группы и группы сравнения за год

Ежегодная частота носовых кровотечений	Основная группа		Группа сравнения		Достоверность отличия между группами
	Число детей	% (n=15)	Число детей	% (n=29)	
До 6	8	53,3	7	24,1	–
До 12	5	33,3	8	27,6	–
> 12	2	13,3	14	48,3	$p < 0,001$

Все пациенты получили лечение по поводу выявленной основной патологии, имели положительную динамику и не страдали обострениями в указанный период времени. У 8 из 16 детей основной группы, геморрагический синдром периодически рецидивировал. Он проявлялся редкими, необильными носовыми кровотечениями у 4 человек, легким появлением экхимозов на голенях у 3 человек и сочетанием этих симптомов у 1 ребенка. Все пациенты описывали проявления кровоточивости, как значительно менее интенсивные по сравнению с первоначальными. В этой связи не было оснований считать таковые факторами, нарушающими качество жизни. Другие 8 детей из 16 не имели проявлений геморрагического синдрома в анамнезе, хотя двое из них отмечали несколько эпизодов необильных «подкравливаний» из носа на первом году наблюдения на фоне переносимых вирусных инфекций, в том числе на фоне ВЭБ-инфекции у одного из них.

Для 14 детей основной группы с онкогематологическими заболеваниями срок наблюдения был ограничен началом специфической терапии и составил от 2 до 4 месяцев. Проявлений кровоточивости у них не отмечалось, но все они получали соответствующее лечение, включавшее симптоматические средства, предупреждавшие развитие геморрагий.

Для детей группы сравнения период наблюдения составил от 2 лет 10 месяцев до 5 лет 4 месяцев. Продолжительность периода повышенной кровоточивости в этой группе была заметно больше. Динамика геморрагического синдрома у этих пациентов отличалась от таковой у детей основной группы. У 27 из 33 (81,8%) пациентов геморрагический синдром сохранялся на протяжении всего периода наблюдения с непродолжительными периодами ремиссии, составлявшими от нескольких недель до 1–2 месяцев. Проявления синдрома имели тот же характер, что и при первичном обращении, и у 10 детей имели такую же клиническую выраженность. Остальные 17 человек (51,5%) продолжали страдать проявлениями кровоточивости, но степень интенсивности кровотечений становилась со временем менее выраженной на фоне пубертатного периода. У остальных 6 детей из 33 (18,2%) проявления кровоточивости отсутствовали в течение нескольких лет (при сохранявшихся отклонениях лабораторных показателей гемостаза).

Таким образом, геморрагический синдром у детей основной группы в большинстве случаев имел положительную динамику и прекращал рецидивировать со временем на фоне лечения и по-

ложительной динамики основного заболевания. В группе сравнения, наоборот, у большинства детей повышенная кровоточивость сохранялась на протяжении всего периода наблюдений. Проявления её могли стихать и на некоторое время полностью исчезать, но рецидивировали у подавляющего числа детей этой группы, что является характерным для пациентов страдающих болезнью Виллебранда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления у детей основной группы и группы сравнения характеризовались практически одинаковым комплексом геморрагических расстройств, известных как проявления кровоточивости микроциркуляторного типа (носовые кровотечения, петехиально-пятнистые геморрагии на коже и слизистых, меноррагии) или смешанного типа, когда помимо перечисленных выше симптомов, присоединяются гематомы, рецидивирующие и отсроченные кровотечения после повреждений. В основе этих проявлений лежит количественный и/или качественный дефицит фактора Виллебранда, участвующего, как в первичных, так и в конечных реакциях гемостаза. При приобретенном синдроме Виллебранда имеет место временный дефицит, в основном обусловленный снижением активности фактора Виллебранда в динамике течения различных заболеваний. Это происходит в результате одного или сочетания нескольких патогенетических механизмов: снижение синтеза и/или высвобождения фактора Виллебранда, действие на него аутоантител, абсорбция его клетками опухолевых клонов, потеря высокомолекулярных мультивомеров данного белка [11]. Степень активности данных процессов непосредственно определяется течением основного заболевания. Поэтому клинические проявления геморрагического синдрома при ПСВ, являясь аналогичными по сути с таковыми при болезни Виллебранда, могут отличаться по степени выраженности и динамике. В наших наблюдениях интенсивность и особенно динамика геморрагического синдрома заметно отличалась у пациентов обеих групп. Дети с приобретенным синдромом Виллебранда чаще имели более ограниченное число геморрагических симптомов, менее выраженные проявления геморрагий: носовые кровотечения, экхимозы были менее интенсивными, не отличались сезонностью и рецидивами в анамнезе.

У детей группы сравнения, имеющих врожденный и чаще всего наследственно обусловленный дефицит данного белка, имеют место достаточно

стабильные нарушения в системе гемостаза, в связи с чем следует ожидать и более стойкие клинические проявления кровоточивости. Известно, что уровень фактора Виллебранда в крови подвержен колебаниям в достаточно широких пределах у каждого индивидуума, в том числе при болезни Виллебранда. Именно поэтому у данных пациентов проявления кровоточивости также подвержены колебаниям, в частности сезонным, но в целом, вероятность и опасность геморрагий сохраняется постоянно. Клиническая картина повышенной кровоточивости у пациентов группы сравнения отличалась в наших наблюдениях большей выраженностью, стабильностью и разнообразием, как при первичном обследовании, так и в катамнезе.

Таким образом, наличие у ребёнка хотя бы одного симптома повышенной кровоточивости микроциркуляторного и смешанного типа на фоне какого-либо заболевания при отсутствии отягощённого гемостазиологического анамнеза не исключает наличия приобретенного синдрома Виллебранда. При данном состоянии среди прочих проявлений кровоточивости менее вероятной является кровоточивость при повреждениях, после экстракции зубов и длительное заживление ран. Геморрагические проявления в катамнезе при ПСВ имеют тенденцию к угасанию, чаще всего не рецидивируют на фоне положительной динамики основного заболевания. В этой связи, в отличие от пациентов с болезнью Виллебранда, эти дети не требуют длительного диспансерного наблюдения гематолога, продолжительных курсов лечения и ограничений в образе жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии: Руководство для врачей. — СПб.: Гиппократ. — 2004. — 608 с.
2. Алексеев Н.А. Гематология и иммунология детского возраста. — СПб.: Гиппократ. — 2009. — 1044 с.
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина. — 1988. — 528 с.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Медицина. — 2001.
5. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромбоцитарные заболевания и синдромы у детей. — Новосибирск: Наука. — 2012. — 456 с.
6. Летаген С. Гемостаз и геморрагические заболевания. Пер. с англ. — М.: Айр-Арт. — 2004. — 82 с.
7. Пшеничная К.И., Мельникова Т.А. Клинические проявления геморрагического синдрома у детей с наследственными тромбоцитопатиями // Педиатрия. — 2002. — № 2. — С. 49–55.
8. Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями. — М.: Медпрактика-М. — 2009.
9. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. — СПб.: Издательство СПб ГМУ. — 2000.
10. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные / Под ред. Л.П. Папаян, О.Г. Головиной. — СПб.: ИИЦ ВМА. — 2008.
11. Federici A.B., Rand J. H., Bucciarelli P. et al. Acquired von Willebrand Syndrome: Data from an International Registry / Thromb Haemost. — 2000. — Vol. 84. — P. 345–349.
12. Federici A.B. Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? // Thromb Haemost. — 2008. — Vol. 6. — P. 565–568.
13. Mori H., Motomura S., Kanamori H., Matsuzaki M. et al. Clinical Significance of Inhibitors in Acquired von Willebrand Syndrome // Blood. — 1998. — Vol. 91, N 10. — P. 3623–3629.
14. Mohri H. Acquired von Willebrand Syndrome: Features and Management // American Journal of Hematology. — 2006. — Vol. 81. — P. 616–623.
15. Simon J.V., Cornet J.A., Abilgaard C.F. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. Blood. — 1968. — 31. — P. 806–812.
16. Veyradier A., Jenkins C. S.P., Fressinaud E., Meyer D. Acquired von Willebrand Syndrome: from Pathophysiology to Management // Thromb Haemost. — 2000. — Vol. 84. — P. 175–182.

SINGULARITIES OF HAEMORRHAGIC SYNDROME IN CHILDREN WITH NATIVE AND ACQUIRED DEFICIENCIES OF VON WILLEBRAND FACTOR

Pshenichnaya K.I., Golovina O.G., Lyugayev Ye.V.

◆ **Resume.** Deficiencies of content in blood and activity of von Willebrand factor can be inborn or acquired with diseases of different nature. Acquired deficiencies of von Willebrand factor or acquired von Willebrand syndrome in children have been described in several clinical studies. This research paper contains data on clinical manifestation and dynamics of haemorrhagic syndrome in 30 children between 13 months and 18 years of age with acquired von Willebrand factor, suffering from different types of pathology. Similarly, clinical manifestations and dynamics of angiostaxis have been studied in 33 children with von Willebrand disease. It has been determined that clinical manifestations of microcirculatory angiostaxis are the same for children from both groups; however, children with acquired von Willebrand syndrome showed dominating limited numbers of haemorrhagic symptoms that were shorter in duration and less intense. Besides, hematoma component of haemorrhagic

syndrome was absent. Eventually, accompanied by positive dynamic of the underlying disease, relapses of haemorrhagic syndrome cease, which does not happen in case of the patients with von Willebrand disease.

◆ **Key words:** children; angiostaxis; haemorrhagic syndrome; von Willebrand factor.

◆ Информация об авторах

Пшеничная Ксения Ивановна — д.м.н., кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

Pshenichnaya Kseniya Ivanovna — MD, Pediatrician, Hematologist, Professor of Pediatrics Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

Люгаев Егор Викторович — аспирант, врач-педиатр, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

Lyugayev Yegor Viktorovich — Postgraduate Student, Pediatrics Department, Pediatrician. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru.

Головина Ольга Георгиевна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории свертывания крови. ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России. 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.
E-mail: olga.golovina.48@mail.ru.

Golovina Olga Georgiyevna — Ph.D., Senior Researcher. Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion. 16, 2-ya Sovetskaya St., St. Petersburg, 191024, Russia.
E-mail: olga.golovina.48@mail.ru.

© Ю.И. Сидорова,
М.П. Билецкая

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

Резюме. В работе Ю.И. Сидоровой и М.П. Билецкой, с целью изучения психологических особенностей у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии было исследовано 90 человек: 45 человек с гипертонической болезнью II стадии возрасте от 30 до 40 лет; 45 человек (30–40 лет) без хронических соматических заболеваний. Для больных ГБ характерен обширный спектр эмоциональных переживаний с преобладанием негативных эмоций. Установлены гендерные различия в проявлении способов выражения агрессии. Страхи больных ГБ носят полиморфный характер, взаимосвязаны с неадаптивным защитно-совладающим поведением, ведущая роль из которых принадлежит страху смерти. Для больных ГБ свойственны такие личностные качества как: склонность к депрессивным переживаниям, доминантность, самокритичность, недоверчивость.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; эмоции; агрессия; страхи; личностные особенности; межличностные отношения; защитно-совладающее поведение.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболеваемость гипертонической болезнью (ГБ) среди взрослого населения составляет 25–30% [4]. На сегодняшний день нередки случаи, когда данное заболевание развивается у людей с 30-летнего возраста, что увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как сердечная недостаточность и мозговой инсульт [1].

Преморбидные личностные особенности, длительное воздействие стресса, нарушение возможностей психологической защиты, появление социальной дезадаптации способствуют возникновению и рецидивирующему течению заболевания [6]. Следует также отметить, что с возникновением клинических проявлений психосоматического заболевания действие психосоматических факторов, вызывающих заболевание, не прекращается, а, напротив, создаются новые условия для взаимосвязи между сомой и психикой [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить психологические особенности у пациентов с гипертонической болезнью II стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было исследовано 90 человек. Основную группу составили 45 человек с гипертонической болезнью II стадии (23 женщины и 22 мужчины) в возрасте от 30 до 40 лет. Контрольную группу составили 45 человек (23 женщины и 22 мужчины) без хронических соматических заболеваний в возрасте от 30 до 40 лет.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Психодиагностические методы: «Дифференциальная шкала эмоций» К. Изарда; опросник А. Басса-Дарки, адаптированный А.К. Осинским; опросник «Чего мы боимся» В. Леви; Гиссенский личностный опросник (ГЛТ), адаптированный Е.А. Голынкиной, Г.Л. Исуриной, Е.В. Кайдановской; опросник межличностных отношений (ОМО) В. Рукавишниковой; опросник «Копинг-тест» R. Lazarus, адаптированный Т.Л. Крюковой, Е.В. Куфтяк, М.С. Замышляевой; опросник «Психологическая диагностика индекса жизненного стиля» (ИЖС) R. Plutchik и Н. Kellerman (1979), апробированный в НИПНИ им. В.М. Бехтерева [Вассерман Л.И., Клубова Е.Б. и др., 1999]. Статистические методы: сравнительный анализ, корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для актуального эмоционального состояния больных ГБ II стадии характерен обширный спектр эмоциональных переживаний. У женщин, страдающих ГБ, по сравнению с больными мужчинами, выше степень эмоционального реагирования на психотравмирующие ситуации. Для них в большей степени характерно переживание страха ($4,52 \pm 0,85$; $3,21 \pm 0,42$; $p \leq 0,01$), стыда ($5,23 \pm 1,12$; $4,06 \pm 1,19$; $p \leq 0,05$), вины ($4,68 \pm 1,36$; $3,89 \pm 1,19$; $p \leq 0,05$). У мужчин преобладают эмоции гнева ($4,41 \pm 1,24$; $3,4 \pm 1,06$; $p \leq 0,05$) и отвращения ($4,75 \pm 1,07$; $3,30 \pm 1,35$; $p \leq 0,01$). Для условно здоровых людей в большей степени свойственны такие позитивные эмоции как интерес ($7,1 \pm 2,2$; $5,3 \pm 1,67$; $p < 0,001$) и радость ($6,6 \pm 2,06$; $3,9 \pm 1,18$; $p < 0,001$) [2].

УДК: 616.12-008.331.1+ 159.9

Для мужчин с ГБ более характерно проявление физической ($5,3 \pm 1,56$; $3,8 \pm 1,22$; $p \leq 0,05$) и косвенной ($6,2 \pm 1,78$; $5,3 \pm 1,62$; $p \leq 0,05$) агрессии. Они более подозрительны ($5,2 \pm 1,86$; $4,5 \pm 1,91$; $p \leq 0,05$) и склонны к самообвинению ($7,01 \pm 1,69$; $6,5 \pm 1,52$; $p \leq 0,05$) за проявленную агрессию. Женщины с ГБ в большей мере раздражительны ($6,56 \pm 1,13$; $5,34 \pm 1,82$; $p \leq 0,05$), обидчивы ($5,02 \pm 1,47$; $4,4 \pm 1,88$; $p \leq 0,05$), в конфликтной ситуации используют вербальную агрессию ($7,6 \pm 1,96$; $6,4 \pm 1,57$; $p \leq 0,05$) [3].

Изучение структуры страхов у больных ГБ позволило выделить иерархию страхов, в которой лидирующее место принадлежит страху смерти ($72,6 \pm 18,8$ — в основной группе; $31,9 \pm 15,3$ — в контрольной группе; $p < 0,001$). Так же большую выраженность имеет социальнооценочный страх ($61,2 \pm 17,9$; $36 \pm 17,4$; $p < 0,001$). Данный вид страха наиболее свойственен женщинам с ГБ ($63,3 \pm 17,4$; $58,1 \pm 16,8$; $p \leq 0,05$). У больных ГБ также выражен «зависимостный» страх ($53,4 \pm 19,9$; $27,9 \pm 12,1$; $p < 0,001$). Больные боятся остаться без объекта зависимости. Таким способом они осуществляют уход от нежелательной действительности и снижают уровень базальной тревоги. Следующим в иерархии страхов у больных ГБ является страх агрессии ($49,5 \pm 17$; $28,2 \pm 14,4$; $p < 0,001$). Мужчины с ГБ в большей степени боятся боли ($78 \pm 17,8$; $71 \pm 19,1$; $p \leq 0,05$) и агрессии ($50,1 \pm 17,6$; $47,4 \pm 17,9$; $p \leq 0,05$) [2].

Больным ГБ в большей степени по сравнению со здоровыми людьми свойственны депрессивные переживания, о чем свидетельствуют данные шкалы «Настроение» (ГЛТ) ($29,3 \pm 2,03$; $26,8 \pm 1,41$; $p < 0,001$). Больные ГБ характеризуются как властолюбивые, нетерпеливые, упрямые и любящие настоять на своем люди ($22,6 \pm 2,27$; $25,3 \pm 1,24$; $p < 0,001$). Больные ГБ в социальных контактах проявляют высокую степень недоверчивости и закрытости ($24,2 \pm 3,97$; $19,8 \pm 1,66$; $p < 0,001$). Так же у больных ГБ больше по сравнению со здоровыми лицами выражена потребность в контроле над собой ($28,1 \pm 2,66$; $23,5 \pm 1,5$; $p < 0,001$), который значительно выше у мужчин с ГБ ($26,73 \pm 1,41$; $28 \pm 1,52$; $p \leq 0,05$).

У женщин с ГБ выражена сильная потребность в установлении близких отношений ($3,02 \pm 1,25$; $2,49 \pm 1,18$; $p \leq 0,05$). Наряду с этим существует повышенное ожидание активности в установлении контактов от окружающих ($6,1 \pm 1,73$; $5,5 \pm 1,84$; $p \leq 0,05$). Мужчины с ГБ в большей степени позволяют контролировать свое поведение окружающим ($2,5 \pm 1,43$; $1,8 \pm 1,52$; $p \leq 0,05$) [3].

Оказавшись в трудной жизненной ситуации, мужчины с ГБ используют такие копинг-стратегии как «Самоконтроль» ($14 \pm 2,42$; $11 \pm 2,12$; $p \leq 0,05$),

«Планирование решения проблемы» ($10,2 \pm 2,08$; $8,80 \pm 1,98$; $p \leq 0,05$), «Принятие ответственности» ($3,4 \pm 0,98$; $2,4 \pm 0,76$; $p \leq 0,05$). Женщины с ГБ чаще прибегают к использованию неадаптивного копинга «Бегство-Избегание» ($16,5 \pm 1,79$; $14,3 \pm 1,53$; $p \leq 0,05$). У женщин с ГБ значимо выше показатель копинга «Поиск социальной поддержки» ($9,8 \pm 1,28$; $7,05 \pm 1,76$; $p \leq 0,05$).

В результате корреляционного анализа группы больных ГБ было выявлено, что одним из наиболее значимых корреляционных ядер является показатель «Страх перед агрессией», имеющий сильную положительную взаимосвязь с показателем «Реактивное образование» ($r = 0,396$; $p < 0,01$), а также сильные отрицательные связи с показателями «Планирование решения проблемы» ($r = -0,342$; $p < 0,05$), «Конфронтативный копинг» ($r = -0,326$; $p < 0,05$), «Дистанцирование» ($r = -0,416$; $p < 0,05$), «Положительная переоценка» ($r = -0,380$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что при наличии сильно выраженного страха перед агрессией у больных ГБ происходит трансформация негативных переживаний на противоположные. Испытывая сильный страх перед агрессией, больные ГБ в меньшей степени способны предпринять усилия по планированию разрешения ситуации, а также предпринять агрессивные усилия и рискованность в преодолении имеющихся трудностей. Присутствие сильного страха перед агрессией мешает больным ГБ абстрагироваться от проблемы и снизить ее значимость, а также «приписать» приобретенному опыту позитивное значение.

Другим значимым ядром корреляционной плеяды больных ГБ является показатель «Страх смерти», который имеет сильные отрицательные корреляционные связи с показателями «Поиск социальной поддержки» ($r = -0,383$; $p < 0,01$) и «Конфронтативный копинг» ($r = -0,407$; $p < 0,01$), а также сильную отрицательную связь с показателями «Планирование решения проблемы» ($r = -0,334$; $p < 0,05$). Эти данные позволяют предположить, что больные ГБ, испытывая сильный страх перед смертью, в меньшей мере прибегают к эмоциональной и действенной помощи со стороны окружающих. Интенсивное проявление данного страха осложняет осуществление анализа проблемной ситуации, а также проявление рискованности в разрешении трудности.

Подобные взаимосвязи имеет показатель «Социальнооценочный страх», связанный сильной отрицательной связью с показателем «Вытеснение», ($r = -0,384$; $p < 0,01$), отрицательными связями с показателями «Планирование решения» ($r = -0,342$; $p < 0,05$) и «Положительная переоценка» ($r = -0,351$; $p < 0,05$). Таким образом, при наличии сильного страха нелицеприятно выглядеть в глазах других людей затрудняется забыва-

ние негативных переживаний, а также ухудшается способность анализировать решение проблемы и придавать позитивное значение приобретенному опыту [3].

ВЫВОДЫ

1. Для больных ГБ характерен обширный спектр эмоциональных переживаний с преобладанием негативных эмоций. Для женщин, страдающих ГБ характерна выраженная эмоциональная лабильность. Установлены гендерные различия в проявлении способов выражения агрессии. Женщины наиболее часто используют вербальную агрессию, проявляют обиду и негативизм. Мужчины прибегают к использованию косвенной и физической агрессии.
2. Страхи больных ГБ взаимосвязаны с неадаптивным защитно-совладающим поведением, носят полиморфный характер и имеют определенную иерархию, ведущая роль в которой принадлежит страху смерти. Мужчины с ГБ в большей степени боятся боли, смерти, агрессии. Для женщин с ГБ характерно переживание социальнооценочного страха и большая ориентация на мнение окружающих.
3. Для больных ГБ свойственны такие личностные качества как: склонность к депрессивным переживаниям, доминантность, нетерпеливость, перфекционизм, самокритичность, недоверчивость.
4. Женщины с ГБ в большей степени стремятся к общению, но проявляют социальную «пассивность» в установлении контактов с окружающими, что создает предпосылки для частых рецидивов заболевания.
5. Для женщин с ГБ в меньшей мере свойственно использование адаптивных способов совладания со стрессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г. Диагностика артериальных гипертензий // Анггиология и сосудистая хирургия. — 1999. — № 3. — С. 116–118.
2. Билецкая М.П., Сидорова Ю.И. Особенности страхов в структуре эмоциональной сферы больных гипертонической болезнью // Всероссийская научно-практическая конференция: теоретической и при-

кладной психологии: Материалы. — Ярославль, 2011. — С. 491–495.

3. Билецкая М.П., Сидорова Ю.И. Психологические особенности больных гипертонической болезнью в связи с задачами психологической коррекции // Международная научно-практическая конференция по медицине и психологии, 11-я: Материалы. — Рязань, 2011. — С. 76–85.
4. Дроздецкий С.И. Классификация, принципы лечения и профилактики артериальной гипертензии/ под ред. проф., д.м.н. А.Н. Бритова. — Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2002. — 135 с.
5. Сарвир И.Н. Сравнительные данные экспериментально-психологического исследования личности больных с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца с тревожным состоянием // Журнал «Медицинские исследования». — 2001. — Том 1, вып. 1. — С. 41–43.
6. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробизев М.Ю., Иванов С.В. Психокardiология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005. — 784 с.

PSYCHOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS WITH GB II STAGE

Sidorova Yu.I., Biletskaya M.P.

◆ **Resume.** In the work of the Yu.I. Sidorova and M.P. Biletskaya with the aim of studying the psychological features of patients with GB of stage II has been investigated 90 people: 45 people with essential hypertension II stage of the age from 30 to 40 years; 45 people (30–40 years) without chronic somatic For patients GB is characterized by a broad range of emotional experience with a predominance of negative emotions. Installed gender differences in the expression of ways of expression of aggression. Fears of patients GB are polymorphic in nature, linked to non-adaptive protective-coping behavior, the leading role of which belongs to the fear of death. For patients GB have such personal qualities as: a tendency to depressive feelings, dominance, self-criticism, incredulity.

◆ **Key words:** hypertension; emotions; aggression; anxiety; personality traits; interpersonal relations; protective-coping behavior.

◆ Информация об авторах

Сидорова Юлия Игоревна — ассистент кафедры психосоматики и психотерапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: Juliya12cat@yandex.ru.

Билецкая Марина Петровна — к.м.н., доцент кафедры психосоматики и психотерапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: biletskyv@mail.ru.

Sidorova Yuliya Igorevna — Assistant Professor, Department of Psychosomatics and Psychotherapy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: Juliya12cat@yandex.ru.

Biletskaya Marina Petrovna — MD, Ph.D., Associate Professor, Department of Psychosomatics and Psychotherapy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: biletskyv@mail.ru.

© Д. Д. Исаев, Д. И. Субкевич

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

Резюме. Рассматриваются биологические, психологические и социокультурные предпосылки, оказывающие влияние на сексуально-эротическую удовлетворенность женщин. Было обследовано 80 женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Показана роль половой конституции, партнерских отношений, брачного статуса и личностных качеств.

Ключевые слова: женщины; сексуальность; сексуально-эротическая удовлетворенность.

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С СЕКСУАЛЬНО-ЭРОТИЧЕСКОЙ УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬЮ ЖЕНЩИН

Сексуальная революция в России пришлась на 1970-е годы, однако она носила преимущественно поведенческий характер, а вот артикуляция произошедших изменений (как публичная, так и приватная) началась лишь с приходом перестройки [5, 8]. Вместе с тем последующие как медицинские, так и социологические исследования, центрировались преимущественно вокруг изучения мужской сексуальности. Традиционное понимание, что сексуальность женщины «иная» и определяемая как объектная, вторичная по отношению к мужской, сохраняется в доминирующем дискурсе по настоящее время [9].

Последние годы женская сексуальность подвергалась социологической и культурологической интерпретации [2, 3, 10], однако в наименьшей степени становилась объектом рассмотрения психологической литературы.

Принимая в расчет тот факт, что сексуально-эротическая удовлетворенность — это субъективная оценка индивидом самореализации в интимной сфере, возникает необходимость выделить факторы (предпосылки), способствующие достижению удовлетворенности. Их можно описать как биологические, психологические и социокультурные. К первым относятся параметры половой конституции (нейрогуморальное обеспечение репродуктивной функции и сексуальности) [1]. Однако потенциальные возможности половой сферы опосредуются психологическими факторами и ценностями личности, ее Я-концепцией и установками по отношению к сексуально-эротической сфере [4]. Чем выше самооценка человека и его уверенность в себе, тем выше степень сексуального удовлетворения и тем меньше у него сексуальных проблем. Женщина, которая не стесняется своего тела, считает, что она имеет право на получение сексуального удовольствия, занимает активную позицию в удовлетворении чувственных желаний, будет иметь более удовлетворительные сексуальные отношения, чем женщина, не испытывающая столь позитивных чувств в отношении самой себя [6].

Анализ литературы показывает, что эротическое удовольствие и удовлетворенность сексуальными отношениями у женщин в значительной степени зависят от привязанности к партнеру, от ощущения доверия и безопасности в любовных отношениях [4].

В ряду социально-культурных предпосылок, оказывающих влияние на сексуальность и удовлетворенность женщин, обычно указывают на роль вероисповедания, этических представлений, уровня образования, особенностей воспитания, профессиональной деятельности, материального и социального положения [5, 6, 7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования заключалась в выявлении взаимосвязи сексуально-эротической удовлетворенности женщин с особенностями партнерских взаимоотношений, психологическими особенностями и характеристиками сексуально-эротической сферы.

В качестве объекта изучения были выбраны 80 женщин в возрасте от 20 до 40 лет, условно разделенные на две группы: состоящие в браке и незамужние женщины (по 40 чел.).

УДК: 159.9

Уровень сексуально-эротической удовлетворенности женщин определялся с помощью анкетирования, а также с помощью шкалы общей сексуальной удовлетворенности методики «Индекс женских сексуальных функций» (FSFI). Был использован ряд психологических методик: Семантический дифференциал, авторская анкета для сбора сексуально-эротического анамнеза, методики «Уровень невротизации», «Big Five», методика определения доминирующих состояний, опросники «Отношение к собственному сексуальному поведению и сексуальному поведению других» (SASOQ), «Сексуальная возбудимость» (SAI), «Опросник чувственных желаний» (SDI).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение замужних и незамужних женщин выявило некоторые достоверные различия. Замужние женщины легче возбуждались, в то время как для незамужних это могло представлять некоторую проблему. Однако незамужние женщины демонстрируют больший «диапазон приемлемости», не исключают возможности участия в разнообразных формах сексуального поведения, к чему замужние женщины относятся более настороженно. Оценивая и сравнивая себя, замужние женщины считают себя менее раскрепощенными, чем большинство женщин, тогда как незамужние, напротив, думают, что позволяют себе значительно большее разнообразие в сексуальном сценарии, чем остальные женщины. Это несколько контрастирует с тем, что замужние женщины выявили большую потребность в сексуальной разрядке и активности как с партнером, так и в процессе самостимуляции (мастурбации), тогда как незамужние женщины значительно уступали им по данным показателям.

Наши данные подтверждают известный факт, что наличие постоянного партнера обеспечивает более высокие показатели оргастичности и удовлетворенности. Замужние женщины достигали оргастической разрядки чаще и легче, чем незамужние, давали более высокую оценку этой активности. Подавляющее большинство из них достигали оргастической разрядки с партнером через 15–20 минут после начала интимной близости, тогда как незамужние женщины сообщили, что достигали разрядки реже, чем в половине случаев или не достигали совсем.

Замужние женщины придавали большую значимость сексуально-эротической сфере, рассматривали ее как неотъемлемую часть партнерских отношений. Большинство состоящих в браке женщин указали на потребность в интимной близости ежедневно, тогда как незамужние женщины склонялись к периодичности контактов 1–2 раза в неделю. Для

последних сексуальная активность достоверно чаще являлась источником негативных переживаний, вызывала страх и тревогу, ассоциировалась с чем-то «грязным, постыдным».

Сравнение психологических особенностей замужних и незамужних женщин не выявило принципиальных различий, которыми можно было бы объяснить результаты показателей в сексуально-эротической сфере. Для обеих групп свойственны: высокая активность, оптимизм, преобладание положительного эмоционального фона и его устойчивость, высокий тонус, раскованность, уверенность в себе и своих силах, а также удовлетворенность жизнью в целом, её ходом, самореализацией, и тем как она протекает. Незамужние женщины оказались несколько более открыты во взаимодействии с социумом, характеризовались большей эмоциональной устойчивостью и инициативностью, настойчивостью в преодолении препятствий.

Анализ взаимосвязи сексуально-эротической удовлетворенности с психологическими особенностями показал, что пассивная жизненная позиция и перекладывание ответственности на партнера («гиперфеминность») положительно сказывалась на сексуальной удовлетворенности незамужних женщин, а вот эмоциональная удовлетворенность была связана у них с сенсорным голодом.

Женщины, состоящие в браке, демонстрируют повышение сексуальной удовлетворенности на фоне доминирующей роли или эгалитарных отношений с партнером, ощущении успешной реализации себя в роли супруги.

В обеих группах сильная половая конституция (высокий уровень возбудимости, потребности в сексуальной разрядке и оргастичности) коррелировала с сексуальной удовлетворенностью, а у незамужних женщин этот показатель был также связан со значимостью сексуально-эротической сферы и с диапазоном приемлемости. Регрессионный анализ подтвердил эти взаимосвязи.

В группе замужних женщин удовлетворенность партнерскими взаимоотношениями и положительное отношение к личностным качествам мужа положительно влияли на сексуально-эротическую удовлетворенность и эмоциональную окраску интимной сферы. На незамужних женщин определенное позитивное влияние оказывали черты партнера и удовлетворенность общением с ним.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование выявило ряд компонентов, участвующих в детерминации сексуально-эротической удовлетворенности женщин. Среди них оказались удовлетворенность характером партнерских взаи-

моотношений, а также позитивная оценка женщинами самого партнера; сильная половая конституция и значимость сексуально-эротической сферы; широкий диапазон приемлемости, традиционная гендерная роль у некоторых незамужних женщин. Четкой взаимосвязи психологических качеств и сексуальной удовлетворенности выявлено не было.

Хотя женщины, состоящие в браке говорили о большей удовлетворенности в интимной сфере, однако заслуга в этом принадлежит не браку как таковому, а тому факту, что большинство незамужних женщин на момент опроса не состояли в партнерских отношениях. Имевшие постоянного партнера демонстрировали результаты удовлетворенности, ничуть не уступающие показателям замужних женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильченко Г.С. Сексопатология: справочник. — М.: Медицина, 1990. — 576 с.
2. Голод С. Сексуальная эмансипация женщин и проблема Другого // Журн. социологии и социальн. антропологии. — 1999. — № 2. — С. 105–114.
3. Жеребкина И. Страсть: женское тело и женская сексуальность в России // Гендерн. исслед. — 1998. — № 1. — С. 155–210.
4. Исаев Д.Д. Иллюстрированная энциклопедия сексуальности. — СПб.: Продолжение жизни, 2002. — 368 с.
5. Кон И.С. Клубничка на березке: Сексуальная культура в России. — М.: Время, 2010. — 608 с.
6. Крукс Р., Бауэр К. Сексуальность. — СПб.: Прайм-Еврознак, 2005. — 480 с.
7. Мастерс У., Джонсон В., Колодни Р. Основы сексологии. — СПб.: Мир, 1998. — 692 с.
8. Роткирх А. Советские культуры сексуальности // В поисках сексуальности. — СПб.: Дмитрий Булавин, 2002. — С. 128–171.
9. Тёмкина А. К вопросу о женском удовольствии: сексуальность и идентичность // Мишель Фуко и Россия: Сб. статей. — СПб.; М.: Летний сад, 2001. — С. 316–346.
10. Тёмкина А. Сексуальная жизнь женщины: между подчинением и свободой. — СПб.: Изд. ЕУСПб, 2008. — 376 с.

FACTORS ASSOCIATED WITH WOMEN'S SEXUAL-EROTIC SATISFACTION

Isayev D.D., Subkevich D.I.

◆ **Resume.** The biological, psychological and socio-cultural preconditions affecting sexual-erotic satisfaction of women are discussed. 80 women in the age of from 20 to 40 years were tested. The role of sexual constitution, partnerships, marital status and personal characteristics are presented.

◆ **Key words:** women; sexuality; sexual and erotic satisfaction.

◆ Информация об авторах

Исаев Дмитрий Дмитриевич — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической психологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ddimai08@mail.ru.

Субкевич Дмитрий Игоревич — студент факультета клинической психологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: slim159@yandex.ru.

Isayev Dmitriy Dmitriyevich — MD, Ph.D, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Psychology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ddimai08@mail.ru.

Subkevich Dmitriy Igorevich — Student of the Faculty of Clinical Psychology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: slim159@yandex.ru.

© Е. К. Майорова

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

Резюме. Заболеваемость следует рассматривать как один из важнейших показателей здоровья населения. Начиная с 90-х годов прошлого века, отмечается ряд негативных тенденций в состоянии здоровья детей и подростков, таких как неуклонный рост показателей заболеваемости детей в Российской Федерации, увеличение числа хронических и сочетанных форм заболеваний, повышение численности детей-инвалидов. Рост заболеваемости отмечается практически по всем классам болезней. Численность абсолютно здоровых детей в настоящее время не превышает 2–4%. В статье проведен анализ заболеваемости детского населения по данным обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: здоровье; первичная, общая и накопленная заболеваемость; детское население; амбулаторно-поликлиническое учреждение.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КАК ВАЖНЕЙШИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЗДОРОВЬЯ

Одним из важных показателей здоровья является заболеваемость, которая определяется, как объективное массовое явление возникновения и распространения патологии среди населения. Под заболеваемостью подразумевается показатель, характеризующий распространенность, структуру и динамику зарегистрированных болезней среди населения в целом или в отдельных его группах (возрастно-половых, территориальных и др.). В настоящее время в России действует обязательная система регистрации и учета всех установленных диагнозов обратившихся в ЛПУ [3].

По данным официальной статистики, показатель общей заболеваемости по обращаемости детей от 0 до 14 лет за 10 лет вырос на 21%, первичной — на 22%, среди подростков 15–17 лет — на 25% и 24% соответственно. При этом заметный рост отмечен практически по всем классам болезней. Особенностью современной патологии детского возраста является учащение перехода острых форм заболеваний в рецидивирующие и хронические, а также нарастание первичной хронической патологии [1, 2].

В исследовании проанализирована заболеваемость по данным обращаемости детского населения в трех детских амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ) города: ДГП № 7, ГП № 19, ДПО № 43 и ДГП № 73.

За пятилетний период наблюдений показатели первичной и общей заболеваемости увеличиваются во всех исследуемых амбулаторно-поликлинических учреждениях, при этом темпы роста первичной заболеваемости выше, чем общей заболеваемости. Наибольшие темпы роста отмечаются в ДГП № 7, первичной заболеваемости на 22,6%, общей — на 20,7%. В ДПО № 43 показатель первичной заболеваемости вырос на 13,0%, что в 3,5 раза больше по сравнению с ростом общей заболеваемости (3,7%). В ДГП № 73 уровни общей и первичной заболеваемости увеличивались практически равномерно на 11,0% и 11,6% соответственно. В среднем на каждого ребенка приходится по 2–3 заболевания.

В структуре первичной заболеваемости как среди детей, так и среди подростков, первое место принадлежит болезням органов дыхания: в ДГП № 7 1502,9‰ и 507,1‰ соответственно, в ДПО № 43 — соответственно 1287,2‰ и 872,3‰, в ДГП № 73 — соответственно 1310,5‰ и 532,3‰. Болезни органов дыхания у детей 0–14 лет занимают в структуре в среднем 65,5%, у подростков — 40,0%.

Среди детей 0–14 лет во всех исследуемых поликлиниках на втором месте находятся болезни органов пищеварения — 7,8% (ДГП № 7), 8,2% (ДПО № 43), 7,7% (ДГП № 73). На третьем месте следуют болезни глаза и его придаточного аппарата — 7,6% (ДГП № 7), 7,8% (ДПО № 43), 7,3% (ДГП № 73).

Среди ведущих классов заболеваний присутствовали болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — 5,0% (ДГП № 7), 4,7% (ДПО № 43), 4,8% (ДГП № 73), болезни нервной системы — соответственно 4,1%, 4,3% и 3,9%, некоторые инфекционные и паразитарные болезни — соответственно 3,3%, 3,5% и 3,2%.

УДК: 616-00

Структура первичной заболеваемости подросткового населения несколько отличается от структуры у детей 0–14 лет. На втором месте у подростков стоят болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — 10,0% (ДГП № 7), 9,7% (ДПО № 43), 10,8% (ДГП № 73), на третьем месте — болезни глаза и его придаточного аппарата — соответственно 9,5%, 9,1%, 8,9%, далее следуют болезни органов пищеварения (в ДПО № 43 данный класс занимает пятое место) и болезни нервной системы (в ДПО № 43 — четвертое место). Сложившийся уровень и структура заболеваемости у подростков 15–17 лет связан с низким уровнем обращаемости в ЛПУ первичного звена.

В структуре общей заболеваемости также выявлены различия среди детского 0–14 лет и подросткового 15–17 лет населения. Лидирующее положение в структуре общей заболеваемости этих возрастных групп занимают болезни органов дыхания, при этом показатель у детей 0–14 лет в 1,5–3 раза выше, чем у подростков 15–17 лет. Среди заболеваний органов дыхания не зависимо от возраста превалируют хронические болезни миндалин, аденоидов и бронхиальная астма. Значительный вклад в общую заболеваемость детского населения привнесли болезни органов пищеварения (151,9–179,7‰), травмы и отравления (134,3–209,6‰), болезни глаза и его придаточного аппарата (120,9–159,5‰), некоторые инфекционные и паразитарные болезни (107,8–115,0‰). Среди подросткового населения второе ведущее место принадлежит болезням глаза и его придаточного аппарата (133,8–240‰), третье место — болезням органов пищеварения (118–184‰), четвертое место — травмам и отравлениям (122,1–127,0‰), пятое место — болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани (82,0–94,0‰) [1, 2].

Для полноценного анализа общей накопленной заболеваемости был взят трехлетний отчетный период — 2008, 2009, 2010 года, что позволило избежать недоучета редко встречающихся нозологий и состояний, когда заболевание пациента не требует частых обращений в поликлинику.

Общая накопленная заболеваемость рассчитывалась по обращаемости за 3 года и включала все заболевания, зарегистрированные в течение последнего года наблюдения и случаи хронических заболеваний, зарегистрированных за два предшествующих года, по поводу которых не было обращений в данный год, что позволило избежать недоучета редко встречающихся нозологий и состояний, когда заболевание пациента не требует частых обращений в поликлинику.

Расчет общей накопленной заболеваемости производился с применением программного обеспечения «ACCOM», для регистрации и анализа осмо-

тров детей врачами-специалистами использовалась программа «SOC_PEDIATRIA», что позволило рассчитать в каждой поликлинике репрезентативную выборку среди прикрепленного контингента.

Рост общей накопленной заболеваемости произошел за счет класса болезни органов дыхания, который занимает первое место во всех исследуемых поликлиниках и во всех возрастных группах. Внутри класса доминируют хронические болезни миндалин и аденоидов, бронхиальная астма и острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей. Вторую ранговую позицию у детей 0–14 лет занимают болезни костно-мышечной и соединительной ткани — 125,2–286,7‰, у подростков 15–17 лет — соответственно болезни глаза и его придаточного аппарата 122,8–252,5‰. Накопление заболеваний наблюдалось по классам болезни органов пищеварения, болезней нервной системы, некоторых инфекционных и паразитарных заболеваний, особенно среди детского населения 0–14 лет. По накоплению хронической патологии, с разницей между общей и накопленной заболеваемостью в 1,4 раза, выделились 3 класса — болезни костно-мышечной системы, болезни глаза и придаточного аппарата и болезни органов пищеварения, что указывает на недостаточное диспансерное наблюдение детей и подростков, страдающих хронической патологией представленных классов.

Изучение накопленной заболеваемости позволяет выявить различия в уровне и структуре в зависимости от возраста и пола. Так, на первом году жизни показатель среди девочек достоверно выше, чем среди мальчиков: ДГП № 7–3289,6‰ и 3046,2‰ соответственно; ДПО № 43–3886,4‰ и 3638,9‰, ДГП № 73–2935,7‰ и 2799,5‰ соответственно ($p < 0,001$). Такая же картина наблюдается и среди подросткового населения, общая накопленная заболеваемость среди девушек на 9,4% выше, чем среди юношей. В возрастных группах 1–6 и 7–14 лет наоборот показатель больше среди мальчиков на 7,5% и 10,7% соответственно.

Среди детей 0–14 лет показатель накопленной заболеваемости у девочек выше в классах болезней мочеполовой системы в 3 раза, болезней кожи и подкожной клетчатки в 2,7 раза, болезней нервной системы в 1,5 раза. Среди мальчиков преобладают болезни органов дыхания, болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни органов пищеварения.

В подростковой популяции общая накопленная заболеваемость выше у девушек по таким классам как болезни мочеполовой системы (в 8,2 раза), новообразования (в 4,7 раз), болезни крови и кроветворных органов (в 4,1 раза), болезни глаз и придаточного аппарата (в 1,5 раза), болезни костно-мышечной

системы (в 1,5 раза). У мальчиков обращает на себя внимание класс заболеваний системы кровообращения: показатель выше, чем у девочек в 2,7 раз, при этом преобладают предсердно-желудочковая (атриовентрикулярная) блокада и блокада левой ножки пучка (Гиса) и другие нарушения проводимости.

Таким образом, отмечается рост общей заболеваемости, свидетельствующий о накоплении хронической патологии в детской и подростковой популяции. Выявление особенностей структуры заболеваемости детей и подростков необходимо учитывать для направления усилий по профилактике, лечению и предупреждению хронизации процесса, прежде всего на муниципальном уровне, а впоследствии и в регионе в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение Санкт-Петербурга в 2009 году и перспективы развития отрасли в 2010 году [Под ред. Председателя Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга Заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ю.А. Щербука]. — СПб., Типография «КиНт-принт», 2010. — 168 с.
2. Об итогах работы в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга в 2010 году и основных задачах на 2011 год [Под ред. Председателя Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга Заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ю.А. Щербука]. — СПб., 2011. — 190 с.
3. Улумбекова Г. Э. Как отвечает законопроект «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». — М.: Литтерра, 2011. — 104 с.

INCIDENCE AS THE MOST IMPORTANT INDICATOR OF HEALTH

Mayorova Ye. K.

◆ **Resume.** Incidence should be considered as one of the most important indicators of health of the population. Since the 90's of the last century, there is a number of negative trends in the health of children and teenagers such as the steady increase in incidence rates of children in the Russian Federation, the increase in the number of chronic diseases and combined forms, increasing the number of children with disabilities. Growth of incidence is noted practically on all classes of diseases. The number of absolutely healthy children doesn't exceed now 2–4%. In article the analysis of incidence of the children's population according to negotiability to outpatient and polyclinic establishments of St. Petersburg is carried out.

◆ **Key words:** health; primary; total and accumulative incidence; child population; outpatient basis polyclinic establishment.

◆ Информация об авторе

Майорова Елена Константиновна — аспирант кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения ФПК и ПП, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: socp_ozz@mail.ru.

Mayorova Yelena Konstantinovna — Postgraduate, Department of Social Pediatrics and Health Care Organization, Faculty of Continuous Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: socp_ozz@mail.ru.



© Д. О. Маркова, М. О. Ревнова,
Р. А. Насыров

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

Резюме. Цитомегаловирусная инфекция желудочно-кишечного тракта является относительно распространенным проявлением у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированных или реципиентов органов и тканей. Однако в некоторых случаях, у иммунокомпетентных лиц также может развиваться цитомегаловирусная болезнь с поражением кишечной стенки. В особенности недавние исследования выявили потенциальную связь между ЦМВ-индуцированным колитом и различными формами воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Стандартная диагностика цитомегаловирусной инфекции в биопсийном материале основана на выявлении типичных внутриядерных включений при окраске гематоксилин-эозином. Однако чувствительность данного метода для диагностики ЦМВ низкая. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала является чувствительным и высокоспецифичным методом. В настоящее время считается, что метод иммуногистохимии для диагностики ЦМВ является «золотым» стандартом. Некоторыми авторами сделан вывод, что наличие ЦМВ инфекции играет важную роль в усугублении течения болезни в группе больных ВЗК. Эти исследования предполагают, что у некоторых пациентов цитомегаловирусное поражение кишечной стенки может лежать в основе рефрактерного к терапии течения ВЗК.

Ключевые слова: цитомегаловирус; воспалительные заболевания кишечника; иммуногистохимический метод.

УДК: 616.34-002+616.9

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Герпес (от греч. *herpes* — ползучий) — одна из наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека [2]. Герпес-вирусы могут циркулировать в организме с нормальной иммунной системой бессимптомно, но у людей с иммуносупрессией вызывают тяжелые заболевания со смертельным исходом [1]. По данным ВОЗ, смертность от герпетической инфекции среди вирусных заболеваний находится на втором месте (15,8 %) после гепатита (35,8 %) [1]. На сегодняшний день открыто более 80 представителей семейства вирусов герпеса (Herpesviridae), из которых 8 типов патогенны для людей. Все 8 типов представлены ДНК-содержащими вирусами с единой морфологией, не дифференцируемой при электронной микроскопии [7].

Цитомегаловирус (ЦМВ) — это важный человеческий патоген, вызывающий различные синдромы, от асимптоматического течения инфекции до жизнеугрожающих органных поражений. Цитомегаловирусная инфекция желудочно-кишечного тракта является относительно распространенным проявлением у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированных или реципиентов органов и тканей [5]. Однако в некоторых случаях, у иммунокомпетентных лиц также может развиваться цитомегаловирусная болезнь с поражением кишечной стенки. В особенности недавние исследования выявили потенциальную связь между ЦМВ-индуцированным колитом и различными формами воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [5].

ЦМВ представляет собой ДНК-содержащий вирус семейства Herpesviridae. При размножении ЦМВ действует цитопатически с образованием гигантских клеток с типичными внутриядерными и цитоплазматическими включениями [2]. Так, в Великобритании и США серопозитивны 40–60 % взрослого населения среднего и высокого социально-экономического уровня (в популяции с низким социальным статусом — 80 %). В развивающихся странах распространенность ЦМВ-инфекции еще более высокая — 80 % детей и почти все взрослое население [8]. Хотя ЦМВ — широко распространенный возбудитель и большинство людей заражаются им на каком-то этапе своей жизни, данный вирус не отличается высокой контагиозностью, и для его передачи требуется близкий или интимный контакт между людьми с инфицированными секретами (кровь, моча, слюна, сперма, цервикальное отделяемое и т. д.) [8]. Считается, что почти в половине (43–53 %) случаев источником ЦМВ для взрослых являются инфицированные дети, которые в течение многих лет выделяют вирус с мочой и слюной [9]. Поэтому к группе повышенного риска инфицирования относятся женщины, работающие с детьми в детских садах и других дошкольных учреждениях. В США ежегодно частота ЦМВ-инфицирования в таких группах составляет 8–20 %, тогда как в обычной популяции — 3–5 %.

Другие пути передачи инфекции среди взрослых — при сексуальных контактах, переливании препаратов крови, пересадке органов и тканей [9].

При любом пути инфицирования размножение вируса происходит в клетках эпителиального происхождения. В результате этого при световой микроскопии в ядре появляются включения с диаметром, близким 10 мкм. Они вначале оксифильны, позднее становятся базофильными. Вокруг этих включений имеется зона просветления вещества ядра. Наряду с этим возникают более мелкие цитоплазматические включения диаметром до 3 мкм, они обычно светлозофильные. Необходимо подчеркнуть, что этот характерный для цитомегалии гигантоклеточный метаморфоз, обозначаемый термином «совиный глаз», определяется не сразу, а через значительный срок (до 2 месяцев и более) после заболевания [4].

Наибольшей степени выраженности такой метаморфоз достигает на фоне иммунодефицитных состояний. В этом случае поражаются не только эпителиальные, но и многие другие клетки.

Таким образом, стандартная диагностика цитомегаловирусной инфекции в биопсийном материале основана на выявлении типичных внутриядерных включений при окраске гематоксилин-эозином. Однако чувствительность данного метода для диагностики ЦМВ низкая. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала является чувствительным и высокоспецифичным методом. В настоящее время считается, что метод иммуногистохимии для диагностики ЦМВ является «золотым» стандартом [10]. ЦМВИ характеризуется разнообразием клинических проявлений, однако у иммунокомпетентных индивидуумов заболевание протекает, как правило, клинически бессимптомно. В редких случаях картина напоминает инфекционный мононуклеоз, клинические проявления которого невозможно отличить от мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр. Около 10% всех случаев инфекционного мононуклеоза обусловлено ЦМВ [12].

Особое внимание обращено на способность ЦМВ и ВПГ повреждать клеточный иммунитет, оказывая иммуносупрессивное воздействие на организм и проявляя этим свой онкогенный потенциал [6]. В период обострения происходит активизация вирусов. К тому же, длительная персистенция вирусов приводит к вторичному иммунодефициту, однако же и вторичный иммунодефицит способствует активации самих вирусов.

Длительная же персистенция вирусов приводит к необратимости клеточных и тканевых процессов в органах и системах с последующим апоптозом. Так, по последним данным литературы, реактивация

герпес-вирусов в ганглиях тройничного нерва и антигенемия коррелирует с повышением уровня цитокинов, в том числе ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , что является еще одним доказательством вовлеченности системы ИФН и каскада цитокинов в патогенез реактивации латентных герпес-вирусных инфекций (ВПГ, ЦМВ) [1].

Поэтому в патогенезе заболевания большое значение имеет иммунокомпетентность организма больного. Группой наибольшего риска для активации ЦМВ-инфекции являются лица с супрессией системы иммунитета. У таких больных часто наблюдается диссеминированная форма заболевания с вовлечением почти всех систем и органов [1].

Инфицирование ЦМВ и цитомегаловирусная болезнь должны быть четко разделены в представлении специалиста. Цитомегаловирусная болезнь включает в себя, помимо присутствия ЦМВ, такие клинические симптомы, как лихорадка, лейкопения и вовлечение органа-мишени [13]. Поражение кишечной трубки является наиболее распространенной формой ЦМВИ с поражением гастроинтестинальной системы. Хотя инфекция может иметь любую локализацию, эзофагит и колит являются наиболее часто наблюдаемыми синдромами [14].

Цитомегаловирусная инфекция желудочно-кишечного тракта является относительно распространенным проявлением у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированных или реципиентов органов и тканей.

Однако в некоторых случаях у иммунокомпетентных лиц также может развиваться цитомегаловирусная болезнь с поражением кишечной стенки. В особенности недавние исследования выявили потенциальную связь между ЦМВ-индуцированным колитом и различными формами воспалительных заболеваний кишечника [5].

В группу ВЗК объединены два заболевания — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Для этих заболеваний характерны различная распространенность патологического процесса в ЖКТ, разная глубина поражения слизистой оболочки кишки, определенные морфологические признаки, а также различное течение и прогноз. Несмотря на это, некоторые сходные особенности, такие как общность патогенетических механизмов развития этих заболеваний, и вследствие этого единые подходы к лечению, а также сходные клинические проявления позволяют объединять эти два заболевания в одну группу [3]. Больные ВЗК должны рассматриваться как группа риска по манифестации ЦМВИ по нескольким причинам. Во-первых, они часто получают иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды, АЗА,

Таблица 1

Анамнестическая оценка предыдущих госпитализаций

Дата	Стул	СОЭ мм/ч	Фиброколоноскопия	Терапия
Май 09 г	к/образный, 2–3 р/д, примесь крови	47	Эрозивно-язвенный проктосигмоидит	Салофальк, клизмы с гидрокортизоном
Октябрь–декабрь 10 г			Стриктура кишки, язвенный проктосигмоидит	Салофальк, а/б, индукционный курс биол-ой терапии
Июнь–июль 10 г			Без динамики	Салофальк, метрогил
Май 11 г			Хроническая анальная трещина	Салофальк, г/к внутрь 1 месяц

6-МП, ЦС-А или метотрексат). Более того, воспаление само по себе является предрасполагающим фактором, так как ЦМВ имеет явную тропность к пролиферирующим клеткам и грануляционной ткани [11].

Клинический случай

Пациент А, 16 лет.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды в 38 недель. Грудное вскармливание до 1 месяца, затем — смешанное. Прикормы с 3 месяцев — творог, кефир, после года — цельное молоко. Моторные навыки, нервно-психическое развитие по возрасту.

- В 2003 г. перенес афтозный стоматит, отмечались высыпания на губах по типу *Herpes labialis*. Получал противовирусную терапию. Рецидив в 2004 и 2008 годах. С 2007 года — частые ОРВИ.
- В 2004 г. (январь, ноябрь) — наблюдался инфекционистом с болями в животе, тошнотой, жидким стулом до 3 р/сут. (без примеси крови).
- Летом 2008 года впервые отмечалась примесь крови в каловых массах в виде прожилок, стул кашицеобразный, 2–3 р/день.
- В январе 09 года госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на «острый живот», с жалобами на боли в околопупочной и правой подвздошной области. В анализе крови впервые СОЭ 47 мм/ч.

Диагноз: болезнь Крона поставлен в возрасте 12 лет на основании клиниколабораторной картины и данных фиброколоноскопии. Получал противовоспалительную и гормональную терапию,

антибиотики широкого спектра действия. Проведен индукционный курс биологической терапии препаратом Инфликсимаб, по месту жительства в течение года получал только противовоспалительную терапию препаратом 5-АСК (табл. 1).

С июня 11 года наблюдается в СПбГПМА, отделение гастроэнтерологии. Поступил в тяжелом состоянии с жалобами на боли в животе, стул до 10 раз в сутки с примесью крови. Лабораторно отмечалась высокая параклиническая активность, повышение фекального кальпротектина до 875 мкг/г. Ребенку начата комплексная терапия: препаратами группы 5-АСК, иммуносупрессивная, гормональная и антибактериальная. Также начат индукционный курс биологической терапии. Фиброколоноскопия не выполнена по тяжести состояния. По ирригографии выявлен стеноз дистальных отделов толстой кишки без явлений кишечной непроходимости.

На фоне проводимой терапии стабилизировано общее состояние пациента, отмечалась положительная лабораторная динамика. Однако, через 6 месяцев от начала терапии появилась высокая гуморальная активность с повышением СОЭ до 48 мм/ч, усугубилась белково-калорийная недостаточность. При обследовании выявлен высокий уровень фекального кальпротектина, выполнена фиброколоноскопия — язвенный проктосигмоидит, стриктура дистальных отделов толстой кишки, непроходимая для гастроскопа d 5 мм (табл. 2).

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании биоптатов толстой кишки с использованием моноклональных антител к антигену цитомегаловируса выявлена выраженная его экспрессия:

Таблица 2

Клинико-лабораторная динамика при обследовании в СПбГПМУ

Дата	Вес	Стул	СОЭ мм/ч	ЦРБед/л	ФК мкг/г	PCDAI	Фиброколоноскопия	Терапия по результатам обследования
06–07.11г	–25 %	До 10 р/д, тенезмы, кровь	50	217	875	52	–	а/б, 5-АСК, АЗА, г/к (пульс-терапия + внутрь), начало биологической терапии 5 мг/кг инфузии 1 и 2
08.11г.	–16 %	1–2 р/д, оф	17	4	–	25	–	г/к (снижение дозы), АЗА, 5-АСК, биологическая терапия 5 мг/кг, 3 инфузия
10.11г.	–12 %	1 р/д, оф	36					АЗА, 5-АСК, биологическая терапия 5 мг/кг, инфузия 4

Таблица 2 (Продолжение)

Клинико-лабораторная динамика при обследовании в СПбГПМУ

Дата	Вес	Стул	СОЭ мм/ч	ЦРБед/л	ФК мкг/г	PCDAI	Фиброколоноскопия	Терапия по результатам обследования
12.11г	-12 %	1 р/д, лентовидный	48	10		30		Биологическая терапия 5 мг/кг, инфузия 5
02.12.	-16 %	1 р/д, лентовидный	30	10	770	37,5	Язвенный проктосигмоидит, стриктура дистальных отделов, непроходимая для гастроскопа d 5 мм	Отмена 5 АСК и АЗА (нейтропения), а/б, г/к (пульс-терапия, внутрь), увеличение дозы биологического препарата до 10 мг/кг, инфузия 6
03.12.	-16 %	1 р/д, лентовидный	18	отр	345	25	–	
04.12г	-15 %	1 р/д, лентовидный, примесь крови	30	5	778	20	–	г/к внутрь, ганцикловир 10 мг/кг/сут 10 дней в/в
04.12.	-15 %	1 р/д, лентовидный	30	отр	272	15	Частичное закрытие язвенных дефектов, стриктура проходима для колоноскопа	Биологическая терапия 10 мг/кг, инфузия 7

антиген ЦМВ в виде темно-коричневых гранул выявлялся на клеточной оболочке, в цитоплазме, в ядрах клеток стромы и желез, а также в эндотелии микрососудов.

Учитывая наличие нейтропении в анализах крови, высокой параклинической активности, высокого уровня фекального кальпротектина, тяжелого язвенного поражения кишки с развитием рефрактерности к проводимой терапии, что потребовало увеличения дозы биологического препарата, а также с учетом данных иммуногистохимии, состояние расценено как непрерывно рецидивирующее течение болезни Крона, осложненное цитомегаловирусной инфекцией.

Пациенту назначена противовирусная терапия препаратом Ганцикловир в дозе 10 мг/кг/сут в/в в течение 10 дней.

После курса терапии: снижение активности заболевания, фиброколоноскопия (выполнена тотально): выраженная положительная динамика в виде частичного закрытия язвенных дефектов, проходимости стриктуры кишки (табл. 2).

При проведенном повторном иммуногистохимическом исследовании биоптатов толстой кишки после курса противовирусной терапии выявлена значительно меньшая экспрессия цитомегаловируса. Антиген ЦМВ в виде гранул бледно-коричневого цвета выявлялся в цитоплазме единичных клеток стромы. Обращало также на себя внимание отсутствие антигена ЦМВ в клетках желез и эндотелии микрососудов.

Выписан с диагнозом:

Болезнь Крона толстой кишки, тяжелая форма, непрерывно рецидивирующее течение, осложненное стенозом дистального отдела толстой кишки. Цитомегаловирусная инфекция (колит).

Таким образом, рефрактерность к проводимой терапии при ВЗК у детей требует поиска причин отсутствия эффекта лечения, одной из которых может быть цитомегаловирусная инфекция. Выявление клинически значимой цитомегаловирусной инфекции у больных ВЗК требует рассмотрения вопроса о назначении пациенту противовирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 04, № 3.
2. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция // Consilium Medicum (Педиатрия). – 2009, № 1.
3. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Болезнь Крона в детском возрасте // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 04, № 6.
4. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей: Клинико-морфологические аспекты. – М.: Медицина, 1987. – 159 с.
5. David A. Bobak. Gastrointestinal Infection Caused by Cytomegalovirus // Current Infectious Disease Reports. – 2003. – Vol. 5. – P. 101–107.
6. Doherty P. Immunologist. – 1995. – Vol. 3(5). – P. 231–233.
7. Dubinsky M. C. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16(21). – P. 2604–2608.
8. Haywood L., Abernathy B. Infection // Sem Perinatol. – 1998. – Vol. 22(4). – P. 260–266.
9. Herpesvirus Infections in Pregnancy // The 7th Ann. Meeting of the International Herpes Management Forum / Whitley R.J., Weber T., Pass R. Eds. – 1999. – P. 40–60.

10. Kaniel A., Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease // *Am. Journal Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 101. — P. 2857–2865.
11. Karakozis S., Gongor E., Caceres M. et al. Life-threatening cytomegalovirus colitis in the immunocompetent patient: report of case and review of the literature. // *Dis. Colon. Rectum*. — 2001. — Vol. 44. — P. 1716–1720.
12. Klemola E., Kaariainen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infections mononucleosis // *BMJ*. — 1965. — Vol. 2. — P. 1099–1102.
13. Maha M. Maher, Mahmoud I. Nassar. Acute Cytomegalovirus Infection Is a Risk Factor in Refractory and Complicated Inflammatory Bowel Disease. — Springer Science+Business Media, LLC. — 2008.
14. Sissons J.G.P., Carmichael A.J. Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection // *J. Infection*. — 2002. — Vol. 44 — P. 78–83.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Markova D.O., Revnova M.O., Nasyrov R.A.

◆ **Resume.** Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract is a relatively common occurrence in patients receiving immunosuppressive drugs, those infected with HIV, or those who are transplant recipients. CMV infection may be diagnosed if typical intranuclear inclusion bodies are seen on standard hematoxylin and eosin (H&E) stain. However, the sensitivity of H&E exam for CMV infection is low. Immunohistochemistry (IHC) exam performed on colon biopsy specimens is more sensitive than routine histologic exam and has excellent specificity. Currently IHC is considered the gold standard for detecting CMV infection in patients with refractory or complicated IBD should be ruled out before aggressive immunosuppressive therapy for treatment-resistant disease to decrease morbidity and mortality.

◆ **Key words:** cytomegalovirus infection; immunohistochemistry; inflammatory bowel disease.

◆ Информация об авторах

Маркова Дарья Олеговна — врач-педиатр, детский гастроэнтеролог. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dashkasobk@mail.ru.

Насыров Руслан Абдуллаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: rrm99@mail.ru.

Ревнова Мария Олеговна — д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии, заведующая педиатрическим отделением №4. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: revnoff@mail.ru.

Markova Darya Olegovna — Paediatrician. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dashkasobk@mail.ru.

Nasyrov Ruslan Abdullayevich — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: rrm99@mail.ru.

Revnova Mariya Olegovna — MD, PhD, Professor, Head of the Clinical Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: revnoff@mail.ru.

© Н.Ф. Прийма, В.В. Попов,
И.А. Комолкин, А.П. Афанасьев

АНЕВРИЗМА АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ МАРФАНА

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

Резюме. Представлен случай диагностики и успешного хирургического лечения юноши 15 лет с синдромом Марфана. У пациента была диагностирована аневризма синуса Вальсальвы и восходящего отдела аорты, пролапс атриовентрикулярных клапанов, а также выраженная воронкообразная деформация грудной клетки. После проведения тщательной диагностики было выполнено симультанное оперативное вмешательство включившее в себя протезирование корня аорты клапаносодержащим кондуитом, шовная аннулопластика атриовентрикулярных клапанов и хирургическая коррекция воронкообразной деформации грудной клетки.

Ключевые слова: синдром Марфана; аневризма аорты; воронкообразная деформация грудной клетки.

Синдром Марфана — наследственное системное заболевание соединительной ткани с классической триадой основных поражений опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и глаз. Синдром Марфана встречается как у мужчин так и у женщин, при этом нет никаких этнических или географических особенностей данного заболевания. Согласно оценкам ученых один человек из 3000–5000 человек болеет синдромом Марфана. Через аутосомно-доминантный характер заболевания каждый из родителей может передать дефектные гены ребенку с вероятностью 50%. Большинство людей с синдромом Марфана имеют кого-то в семье, кто уже поражен этим заболеванием, а 15–30% всех случаев связаны с новыми генетическими мутациями, которые возникают у одного ребенка на 20 000 новорожденных. Для больных типичны высокий рост, арахнодактилия, гиперподвижность суставов. Часто наблюдаются структурные дефекты скелета: сколиоз, кифоз, деформация переднего отдела грудной клетки (воронкообразная или килевидная), долихоцефалия, узкое лицо, высокое готическое небо, плоскостопие, арахнодактилия, сандалевидная щель. Характерны изменения органа зрения: вывих и подвывих хрусталика, сферофакция, глаукома, катаракта, отслойка сетчатки, мегалокорнея, миопия, голубые склеры. Могут отмечаться грыжи, мышечная гипотония, нефроптоз. Со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто при синдроме Марфана встречаются патология аорты и клапанного аппарата. Патология аорты при синдроме Марфана встречается от 65% до 100%. [1, 2, 5, 6, 9]. Чаще расширяется участок синуса Вальсальвы и/или восходящей части аорты (63,6%). Как правило, значительное расширение аорты наступает после 13 лет жизни. Увеличение диаметра корня аорты происходит обычно равномерно и симметрично и более выражено у мальчиков. Изолированная дилатация корня аорты протекает бессимптомно, иногда могут отмечаться боли за грудиной при физической нагрузке — аорталгии, возникающие от перерастяжения аортальной стенки [1, 3, 8, 11]. Достоверная диагностика дилатации корня аорты возможна при проведении эхокардиографии. Рентгенологическое исследование мало информативно из-за деформации грудной клетки, что приводит к изменению позиции аорты и тени сердца относительно позвоночного столба, причем даже значительная дилатация протекает бессимптомно. Наряду с аневризмой синуса Вальсальвы и восходящей части аорты при болезни Марфана могут наблюдаться аневризмы дуги, нисходящей части аорты и брюшного отдела аорты [4, 9, 10, 13]. Расслоение стенки аорты может заканчиваться острым разрывом или хроническим расслоением с формированием аневризматического «мешка» огромных размеров. При аневризме восходящей аорты из-за компрессии верхней полой вены могут отмечаться головные боли, отечность лица. При аневризме дуги аорты могут наблюдаться боли за грудиной и в межлопаточной области, осиплость голоса, обусловленная сдавлением возвратного нерва, рефлексорный кашель, дисфагия. При торакоабдоминальных аневризмах на первый план выступают симптомы поражения висцеральных артерий брюшной аорты. Больные отмечают боли в животе, эпигастральной области, чувство тяжести, усиленной пульсации в животе. Осложнения аневризм с их разрывом в соседние органы возникают остро, приводят к шоку и сердечно-сосудистому коллапсу. Бурно развивается симптоматика внутреннего кровотечения в соответствующие органы (легочное

УДК: 616.132-007.64-056.7

кровотечение, в плевральную полость, перикард, забрюшинное пространство). Поражение аорты при синдроме Марфана определяет прогноз и тяжесть заболевания у основной части больных. Среди взрослых пациентов прогноз для жизни является неблагоприятным, летальный исход наступает у половины больных синдромом Марфана среди лиц мужского пола до 40-летнего возраста, а среди женского — до пятидесятилетнего [1, 3, 8, 12]. Однако возможен ранний смертельный исход из-за так называемого «молниеносного» перинатального синдрома Марфана, приводящего к летальному исходу в раннем детстве. Критические периоды, в которые существует высокий риск разрыва аневризмы, соответствуют 15–18 годам и, 40–45 годам жизни. Аортальная недостаточность связана с аннуло-аортальной эктазией и миксоматозной трансформацией клапана. Электрокардиография не информативна в диагностике аневризм аорты. Рентгенологически при аневризмах восходящей аорты отмечается расширение тени сосудистого пучка вправо и выбухание правой стенки восходящей аорты. При аневризмах дуги аорты тень расширенной аорты располагается по средней линии, весь сосудистый пучок резко расширен. Аневризмы нисходящего отдела аорты выбухают в левое легочное поле. С помощью эхокардиографии определяют наличие расслоения, размер и протяженность аневризматического участка. При необходимости в диагностике аневризм аорты используются чрезпищеводная эхокардиография, селективная ангиография, компьютерная томография средостения и ядерно-магнитный резонанс. Световая и электронная микроскопия пораженной стенки аорты выявляет фрагментацию и дезорганизацию эластических волокон, изменения меди, проявляющиеся выраженной деструкцией, медионекрозом с образованием кистозных полостей заполненных мукоидной метохромной субстанцией, фрагментацией и дезорганизацией эластических волокон. Помимо аневризмы аорты при синдроме Марфана часто встречается патология клапанного аппарата сердца. Например, существует тесная связь между размером корня аорты и величиной аортальной регургитации. При диаметре корня аорты более 4 см регургитация минимальна, при диаметре более 5 см отмечается регургитация 1–2-й степени у 81 % больных, а при диаметре равном и более 6 см имеет место регургитация более 2-й степени у всех пациентов. Частота встречаемости пролапса митрального клапана при синдроме Марфана варьирует от 61,0 до 100,0%. Аускультативно могут выслушиваться изолированные среднесистолические щелчки, сочетание щелчков с поздним систолическим шумом, голосистолический шум. Основными осложнениями пролапса митрального клапана при

синдроме Марфана являются митральная регургитация, инфекционный эндокардит, тромбоэмболия с миксоматозно измененных створок клапана. Хроническая митральная регургитация обусловлена значительным расширением левого атриовентрикулярного фиброзного кольца и неполным смыканием створок. Острая митральная регургитация возникает вследствие отрыва сухожильных нитей от створки («floppy mitral valve»). Обе формы митральной недостаточности (хроническая и острая) приводят к левожелудочковой дисфункции, предсердным аритмиям, застойной сердечной недостаточности. Особенно тяжело митральная регургитация протекает у детей раннего возраста. При патоморфологическом исследовании митральный клапан имеет удлиненные сухожильные хорды, склонные к разрывам. Створки клапана увеличены, имеют утолщенные края, фиброзное митральное кольцо расширено. Миксоматозная трансформация наблюдается как в створках, так и хордальном аппарате. Подобные, но менее тяжелые изменения могут быть обнаружены в 3-створчатом клапане. На ЭКГ у больных синдромом Марфана часто определяются дилатация и гипертрофия левого желудочка, различные аритмии, нарушения процесса реполяризации, реже синдром WPW, внутрижелудочковые и атриовентрикулярные блокады. Нарушения процесса реполяризации связаны с симпатoadренальным дисбалансом, проявляются инверсией зубцов Т в стандартных и левых грудных отведениях, удлинением интервала QT. Данные изменения предрасполагают к электрической нестабильности миокарда и аритмиям. При пробе с обзиданом инверсия зубцов Т исчезает.

ЛЕЧЕНИЕ

У детей с синдромом Марфана должны быть минимизированы физические нагрузки. Для предотвращения тяжелых аортальных поражений показан прием бета-адреноблокаторов. Сравнительные исследования свидетельствуют о том, что при лечении обзиданом у больных, имеющих легкую степень дилатации аорты, снижается риск аортальной регургитации и расслаивающей аневризмы аорты, при этом снижается частота прогрессирования дилатации аорты. Доза обзидана (пропранолола) должна быть оптимизирована с использованием измеряемых с помощью ЭХОКГ систолических интервалов левого желудочка. Эффективной считается такая доза препарата, которая удлиняет время левожелудочкового изгнания на 30%. Препарат назначается длительно 3–4 раза в день. Вместо обзидана могут быть назначены кардиоселективные бета-адреноблокаторы (конкор, атенолол, метопролол), обладающие меньшими побочными эффектами. Для профилактики инфекционного

эндокардита при синдроме Марфана рекомендуется проведение антибактериальной терапии во время санации зубов и оперативных вмешательств.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (И/Б № 18949) и ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Росмедтехнологий» (И/Б № 1906 и № 12213).

Анамнез: Пациент С. Д. 15 лет в сентябре 2011 г. был направлен в Санкт-Петербургскую государственную педиатрическую медицинскую академию хирургом районной поликлиники, для коррекции врожденной воронкообразной деформации грудной клетки с диагнозом: Синдром Марфана. Врожденная воронкообразная деформация грудной клетки 3-й ст. Из анамнеза известно, что деформация грудной клетки выявлена у ребенка сразу после рождения. Постоянно наблюдался ортопедом поликлиники по месту жительства. В возрасте 11 лет появились приступы сердцебиения. Обследовался у кардиолога. Диагностирована реципрокная АВ-узловая пароксизмальная тахикардия (круговая тахикардия с повторным входом возбуждения). Назначена терапия верапамилом, которую пациент получал нерегулярно. Пациент был обследован у генетика. Заключение: Синдром Марфана. При обследовании на 2-м хирургическом отделении СПб ГПМУ основной диагноз был уточнен и верифицирован. После осмотра кардиологом

и выполнения эхокардиографического исследования пациент был направлен к кардиохирургу.

Обследование в клинике (приводятся результаты обследования в двух лечебных учреждениях)

Клинический анализ крови, лейкоцитарная формула, биохимический анализ крови, общий анализ мочи — без отклонений от нормальных значений.

Ортопедический статус: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Обычной окраски. Рост — 191 см, Вес — 55,5 кг. **Голова** (форма черепа) — башенный череп. Окружность головы (по линии проходящей через лобные и затылочные бугры) — 57 см. При виде спереди надплечье справа выше левого. Отмечается укорочение правой верхней конечности на 3 см, гипермобильность суставов. **Грудная клетка:** (см. рис 1, рентгенограмму 1) цилиндрической формы, асимметрична. Над- и подключичные ямки выражены умеренно. Телосложение *астеническое*. Окружность грудной клетки при выдохе 75 см, при выдохе 81,5 см, в покое 78 см. Экскурсия грудной клетки 6 см. **Размеры воронки:** высота — 23 см, ширина — 19 см, глубина — 6 см. **Индекс Гижидской** = 0,5. Расстояние от передне-верхней ости подвздошной кости до отвеса справа — 19 см, слева 19 см. Вид сбоку — обращает на себя внимание кифоз в поясничном отделе позвоночника. Вид сзади — лопатки расположены асимметрично относительно отвеса, брошенного от остистого отростка VII шейного позвонка. **Углы лопаток:** угол правой лопатки стоит выше левого на 4 см.

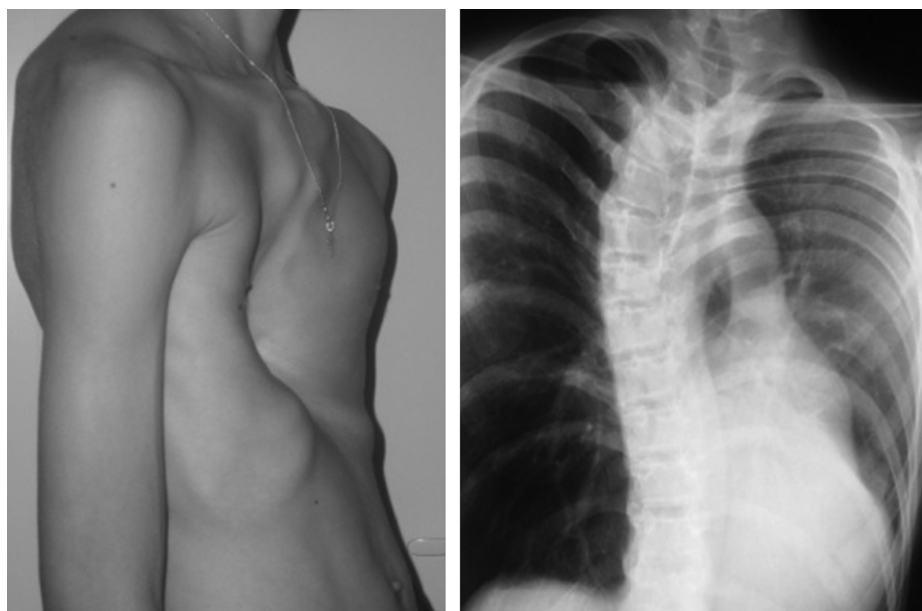


Рис. 1. Рентгенограмма 1. Слева — фотография грудной клетки пациента с выраженной воронкообразной деформацией. Справа — рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции. Грудная клетка деформирована за счет выраженного правостороннего сколиоза грудного отдела позвоночника, легкие расправлены, инфильтрации нет. Корни легких не визуализируются. Тень сердца смещена влево, развернута. Аорта выглядит расширенной в восходящем отделе. Диафрагма четкая. Синусы свободны

Расстояние от верхней ости лопатки до отвеса справа — 13 см, слева — 8 см. Расстояние от угла лопатки до отвеса справа 10 см, слева 3 см. Межгодовая складка располагается правее на 1 см. по отношению к отвесу. *Позвоночник* — в шейном отделе ось не изменена. В грудном отделе отмечается отклонение оси позвоночника от отвеса вправо на 2,5 см. В поясничном отделе отмечается отклонение оси позвоночника от отвеса вправо на 1,0 см, кифоз. Таз: перекоса таза не определяется. Угол талии справа сглажен, слева усилен. *Нижние конечности*: амплитуда движений в суставах нижних конечностей в полном объеме. Гипермобильность суставов. Походка не изменена, ходит в обычной обуви.

На электрокардиограмме (P=140 мсек; PQ=188 мсек; QRS=100 мсек; QT=380 мсек) регистрировался синусовый ритм с ЧСС=85–90 в минуту (рис. 2). Вертикальное положение электрической оси сердца. Электрокардиографические признаки внутрипредсердной блокады и гипертрофии левого предсердия, повышенной нагрузки на правый желудочек. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Уплотнение зубцов «Т» в отведениях: II, III, aVF.

26.10.11 проведено *суточное мониторирование электрокардиограммы (по Холтеру)*: Синусовый ритм с ЧСС от 69 до 148 в мин. ЧСС средняя днем 89 в минуту, ЧСС средняя ночью 85 в мин, с максимальным увеличением ЧСС до 132 в мин (в 04:28). Тахикардия ночью. ЧСС днем в пределах возрастной нормы. Циркадный индекс 104%. Регистрировались одиночные желудочковые полиморфные экстрасистолы. Всего — 12 (днем — 3, ночью — 9). Одиночные предсердные экстрасистолы (в том числе с АВ блокадой 1-й степени) с предэктопическим интервалом от 327 до 716 мсек. Всего — 180 (8 в час). Днем 77 (6 в час). Ночью 103 (10 в час). Ишемические изменения ЭКГ не обнаружены. В течение суток наблюдалось удлине-

ние скорректированного QT-интервала свыше 450 мс в течение 18 ч 47 мин (85 % времени).

06.10.11 *проведена эхокардиография*: Аорта — 64 мм; *левое предсердие* — 36 мм; индекс объема — 28 мл/м кв; МПП не изменена; *левый желудочек* МЖП 10–13 мм; ЗС — 7 мм; ИММ — 126 г/кв.м; КДР — 64 мм; КСР — 41 мм; КДО — 125 мл; КСО — 57 мл; УО — 68 мл; ФВ Симпсон — 54%; ФВ Тейхольц — 65%; ФУ — 36%; кинетика не изменена. *Правый желудочек*: парастернальная позиция — 31 мм; 4-камерная — 33 мм. *Правое предсердие*: 42×38 мм; индекс объема 22 мл/м кв. *Легочная артерия*: 32 мм; расчетное систолическое давление 30 мм рт.ст. *Нижняя полая вена*: 24 мм; спадение на вдохе >50; *аортальный клапан*: Vmax 0,68 м/с; dPmax 1,84 мм рт.ст. *Митральный клапан*: Ve 0,61 м/с, Va 0,42 м/с, Ve\Va 1,47, Tdec 184 мс. *Трикуспидальный клапан*: регургитация 1-й степени, dPtr 28 мм рт.ст.

Пулмональный клапан: V max 0,45 м/с; dPmax 0,70 мм рт.ст, регургитация приклапанная.

Небольшая дилатация левого желудочка (на уровне базальных сегментов 5,6 см, на уровне срединных 6,4 см). Остальные полости не расширены. Небольшая эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (ИММ — 126 г/м²; ОТС — 0,22). Максимальная толщина миокарда определяется в области базального сегмента передней части МЖП (1,3 см). Локальные нарушения кинетики не выявлены. Выраженное расширение аорты на уровне синусов и начала восходящего отдела. Дуга аорты не расширена. Легочный ствол расширен до 3,2 см.

Исследование аорты в «М»-модальном режиме эхокардиографического исследования. На уровне синусов Вальсальвы диаметр составил 64 мм. Необходимо отметить малоподвижность аорты (гипокинезию — низкую амплитуду систоло-диастолических

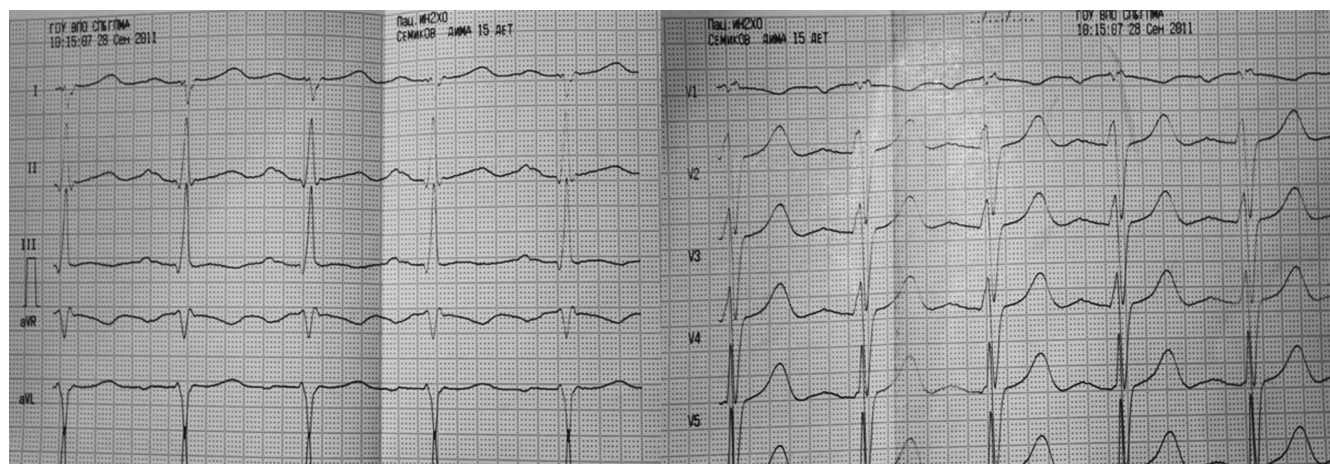


Рис. 2. Электрокардиография от 28.09.2011

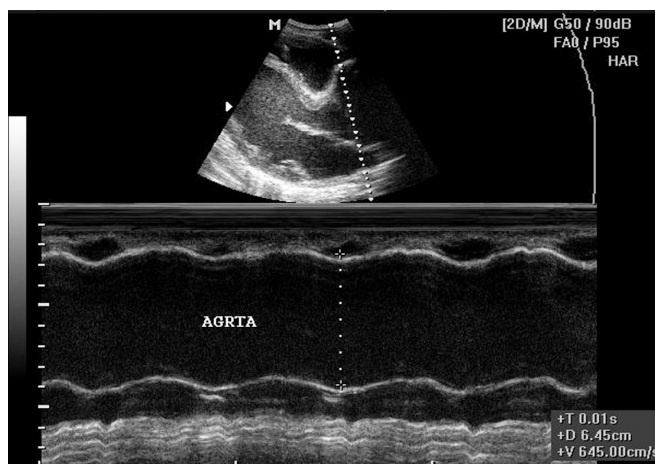


Рис. 3. Эхокардиограмма 1. Исследование проведено из левой парастеральной позиции в М-модальном режиме. Визуализируется малоподвижный, дилатированный корень аорты. Стенки луковичи аорты истончены. Диаметр луковичи аорты составляет 64 мм

экскурсий). Отмечается истончение стенок аорты (см. рис. 3 эхокардиограмму 1).

Аортальный клапан представлен тремя асимметричными полулуниями за счет увеличения некоронарного. Комиссура между правым и левым полулуниями не раскрыта, уплотнена; клапан функционирует как двухстворчатый. Створки митрального клапана удлинены (длина передней створки — 3,3 см), не утолщены, пролабируют в полость левого предсердия с максимальной амплитудой на уровне тела задней створки до 1,7 см. Удлинение, пролапс створок трикуспидального клапана (до 0,7 см).

Пулмональный клапан без существенных изменений. Межпредсердная и межжелудочковая перегородки прослеживаются на всем протяжении. Доплер КГ: Аортальная регургитация 1–2-й степени (центральная струя, vena contacta — 0,4 см), митральная регургитация 1–2-й степени (эксцентричная струя под переднюю створку клапана), трикуспидальная регургитация 1-й степени.

Заключение ЭХОКГ: аневризма корня и восходящего отдела аорты без признаков расслоения. ВПС: неистинный бicuspidальный аортальный клапан с легкой недостаточностью, без стеноза. Пролапс митрального клапана 3-й ст., гемодинамически малозначимый. Пролапс трикуспидального клапана 1–2 ст. (см. рис. 4, 5, 6 эхограммы 2, 3, 4)

КТ-ангиография аорты 28.10.11. Отмечается расширение синовальвулярной и синотубулярной зон восходящего отдела аорты до 6,5×7,0 см. Протяженность расширения 6,7 см, просвет дистальных отделов аорты не изменен. Коронарные артерии отходят типично, топография и просвет не нарушены. Нисходящая грудная аорта удлинена, что обуславливает отхождение плечеголового ствола и левой общей сонной артерии от восходящей части. Признаков отслойки интимы аорты не выявлено. Просвет абдоминальной аорты и ее ветвей не изменен.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. С обеих сторон ОСА, ВСА, НСА проходимы. Стенки артерий не утолщены, без патологических изменений, дифференцировка КИМ на слои сохранена. Кровоток по артериям магистрального типа, скоростные показатели в пределах нормы, без

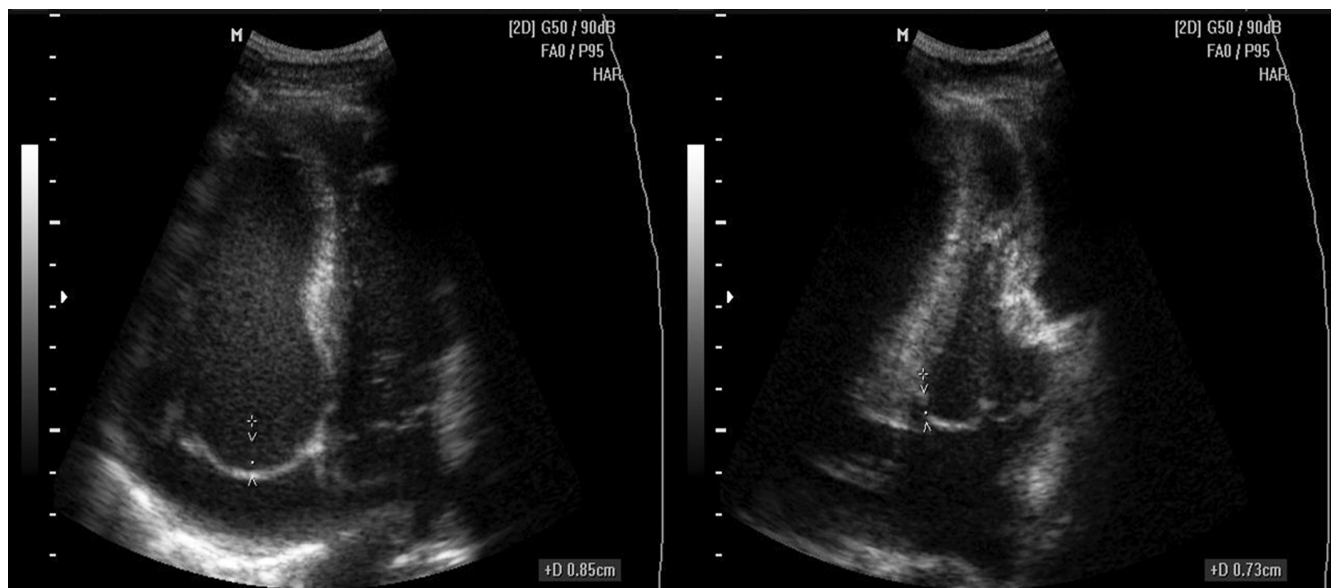


Рис. 4. Эхокардиограмма 2. На представленных эхокардиограммах, выполненных из апикальной четырехкамерной позиции представлены: слева — пролапс створки митрального клапана, справа — трикуспидального

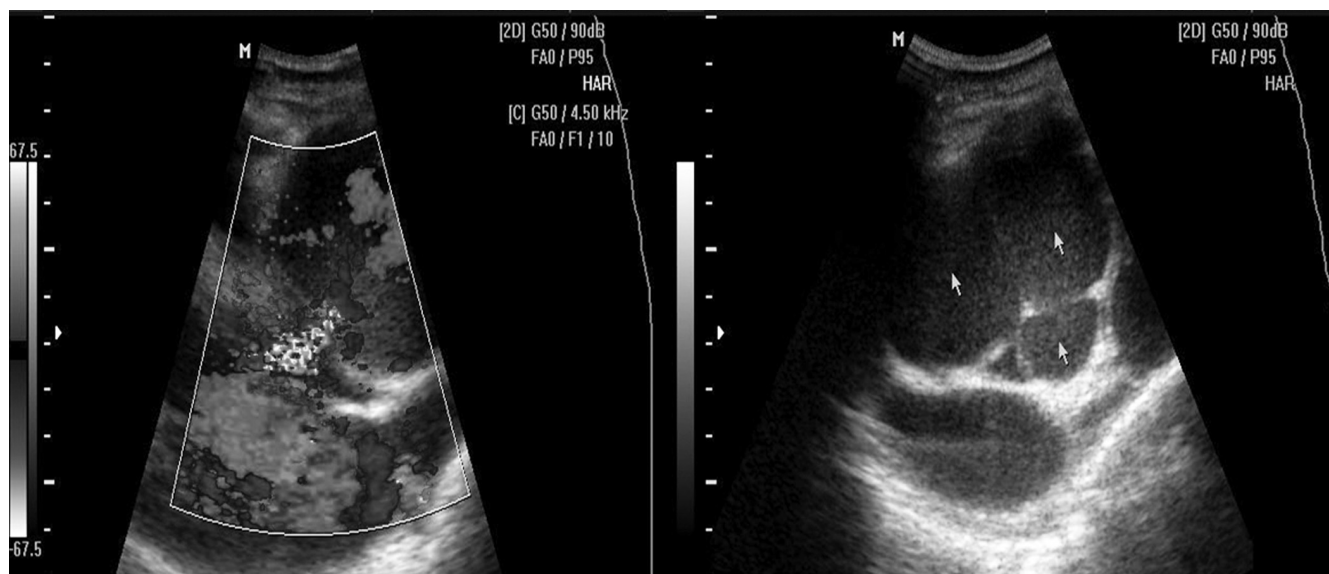


Рис. 5. Эхокардиограмма 3. Слева в режиме цветного доплеровского картирования визуализирована центральная струя аортальной регургитации (обратного диастолического тока крови через сомкнутые створки аортального клапана). Справа — визуализирован аортальный клапан. Стрелочками отмечены три створки клапана. По данным эхокг отмечалось неполное расхождение по комиссурам правой и левой коронарных створок, поэтому клапан функционировал как двустворчатый. Систолическое раскрытие створок аортального клапана было достаточным. Площадь (оцененная планиметрически) составила $7,5\text{ см}^2$

гемодинамически значимой асимметрии. При исследовании позвоночных артерий выявлено локальное увеличение по диаметру левой позвоночной артерии до 10 мм на протяжении 15 мм на уровне 1-го сегмента, стенки ровные, признаков диссекции не выявлено. Заключение: Аневризма левой позвоночной артерии на уровне сегмента V1 (см. рис. 7 доплерограмму 1).

Окулист 28.10.11: глазное дно без патологии. Непостоянное расходящееся косоглазие ОУ.

Электроэнцефалография — диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга ирритативного характера легкой степени выраженности. Ирритация диэнцефальных структур (в виде регистрации всплеск альфа-волн, распространяющихся билатерально-синхронно). Специфической эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Аллергологический анамнез: со слов не отягощен.

По данным обследования в клиниках был подтвержден и уточнен диагноз. После проведения консилиумов с участием проф. кафедры хирургических болезней детского возраста Э.В. Ульриха было рекомендовано хирургическое лечение — протезирование корня и восходящего отдела аорты клапано-содержащим протезом, пластика трикуспидального и митрального клапанов.

Диагноз: Синдром Марфана. Аневризма корня восходящей аорты. Диссекция восходящего отдела аорты. Бicuspidальный клапан аорты. Аортальная

регургитация 2-й степени. Проплапс створок митрального клапана 3-й степени. Митральная регургитация 1–2-й степени. Проплапс створок трикуспидального клапана. Трикуспидальная регургитация 2-й степени. ХСН 1–2 ф.кл.

Сопутствующий: Резидуально-органическое поражение ЦНС. Синдром Арнольда–Киари 1-й ст. Врожденная воронкообразная деформация грудной клетки 3-й ст. Правосторонний грудно-поясничный

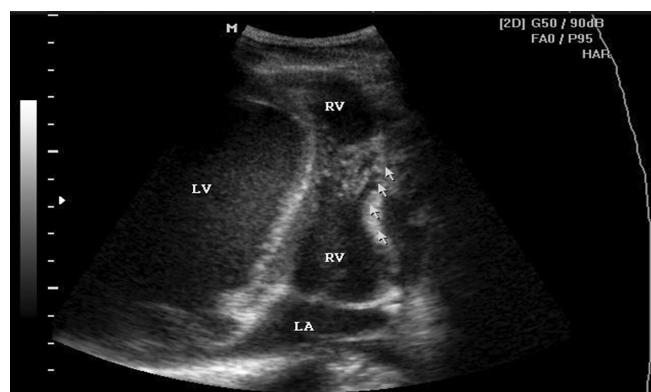


Рис. 6. Эхокардиограмма 4. В выраженной деформация правого желудочка за счет компрессии сердца со стороны грудинно-реберного комплекса. Отмечается изменение геометрии правого желудочка по типу «гантелеобразной». Зона наибольшей деформации отмечена стрелочками. Повышена трабекулярность правого желудочка

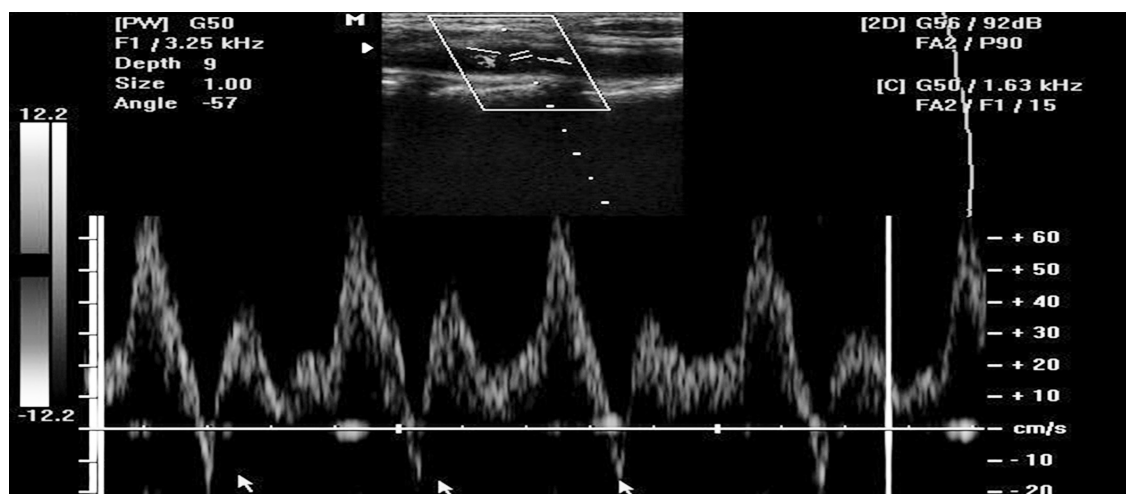


Рис. 7. Допплерограмма 1. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. При доплерографии в стволе левой общей сонной артерии регистрируются патологические диастолические «провалы» доплерограммы (помечены стрелочками), вызванные обратным диастолическим током крови в связи с аортальной регургитацией

кифосколиоз 3-й ст. Непостоянное расходящееся косоглазие OU. Искривление носовой перегородки. Правосторонний нефроптоз, ПН 0. Пароксизмальная АВ реципрокная тахикардия, ремиссия от 2009 г. Аневризма позвоночной артерии слева.

Операция: операция Bentall — De Bono (протезирование восходящей аорты и аортального клапана с использованием клапаносодержащего кондуита МедИнж 29 мм). Шовная аннулопластика митрального клапана в модификации Batista. Шовная аннулопластика трикуспидального клапана в модификации Batista. Пластика перикарда синтетической заплатой «Preclude». Мобилизация реберно-грудинного комплекса, остеосинтез грудины за грудиной титановой пластиной и надгрудинно пластиной «Matrix rib» (4 винта) от 29.02.2012 г.

Протокол оперативного вмешательства от 29.02.2012. Срединная стернотомия. Вскрыт перикард. Канюлированы аорта и полые вены. Аорта на уровне клапана значительно расширена (до 7 сантиметров), с последующим расширением и восходящего отдела, на расстоянии 2 см перед брахиоцефальными сосудами аорта внешним диаметром 25–27 мм. Дуга аорты и брахиоцефальные артерии не расширены. Левое предсердие умеренно дилатировано. Коронарных артерий две, отходят от соответствующих синусов. От правого коронарного синуса отдельным устьем отходит дополнительная ветвь (около 2–3 мм от устья ПКА). Диаметр коронарных артерий соответствует возрастным нормам.

После поперечной аортотомии ревизован аортальный клапан. Клапан анатомически сформирован как трехстворчатый, но функционировал как двустворчатый, за счет рудиментарной комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками. Створ-

ки избыточно перерастянуты, синусы распластаны за счет гипердилатации клапанного кольца. Коаптация створок отсутствует. Субаортальной обструкции нет. *Имеется аневризма восходящего отдела аорты с диссекцией внутреннего слоя распространяющаяся по медиальной стенке от корня до 2 см проксимальнее брахиоцефальных сосудов (включая перистальтическую зону левой коронарной артерии).*

Створки аортального клапана полностью иссечены. Выкроены устья обеих коронарных артерий на площадках по типу «пуговиц», устье конусной ветви сохранено. Имплантирован клапаносодержащий конduit диаметром 32 мм с механическим протезом МедИнж 29 мм. Проксимальный конец кондуита фиксирован на 18 отдельных п-образных швах на синтетических прокладках. Последовательно реимплантированы устья обеих коронарных артерий. Для этого поочередно созданы отверстия в стенке кондуита и далее непрерывным обвивным швом фиксированы коронарные «пуговицы». Задняя стенка восходящего отдела аорты оставлена нативной. Восстановлена восходящая аорта непрерывным обвивным швом, адаптирован диаметр кондуита под диаметр нативной аорты, т. к. имелось несоответствие в 10 мм. Следующим этапом ревизован митральный клапан путем доступа через левое предсердие, вскрытое ниже борозды Ватерстоуна над устьями правых легочных вен. Клапанное кольцо дилатировано до 5,5 см. Проплапс передней створки. Подклапанный аппарат передней створки перерастянут. Выполнена шовная аннулопластика митрального клапана в модификации Batista. Клапанное кольцо сужено до 2,8–3 см. Герметизировано левое предсердие непрерывным обвивным швом. Ревизован трикуспидальный клапан. Клапанное кольцо дилатировано до 5 см. Подклапанный

аппарат и створки не изменены. Выполнена шовная аннулопластика трикуспидального клапана в модификации Batista. Тщательная профилактика аэроэмболии. Герметизировано правое предсердие. Снятие окклюзии с аорты. Восстановление сердечной деятельности через фибрилляцию желудочков. Снята однократным разрядом ЭДФ. Выполнена контрольная чреспищеводная эхокардиография. Регургитация с АВ-клапанов 1-й степени, по объему минимальная, сократимость отделов сердца не нарушена. Подшита пара эпикардиальных электродов внешней ЭКС. Завершающим этапом выполнена пластика перикарда синтетической мембраной «Preclude».

Торакальными хирургами выполнена коррекция деформации грудины, заключающаяся в мобилизации реберно-грудинного комплекса. Сегментарная симметричная хондротомия 3–4–5–6–7 ребер. Перихондрий сохранен. Резецирован мечевидный отросток ввиду невозможности его сохранения из-за его участия в деформации грудины. Далее выполнен остеосинтез титановой пластиной (расположена за грудиной) и пластиной «Matrix rib» на 4 винтах (пластина расположена над грудиной). Репозиция фрагментов грудины произведена 7 отдельными проволоочными швами. Послойное ушивание мягких тканей. Внутрикожный шов.

Патогистологическое исследование створок аортального клапана, фрагментов аневризмы аорты от 29.02.2012: соединительно-тканная дисплазия аортального клапана. Кистозный медианекроз аорты. (Медионекроз аорты кистозный (medionecrosis aortae cystica; анат. tunica media средняя оболочка + некроз) — патологический процесс неясной этиологии, характеризующийся образованием в средней оболочке аорты очагов некроза, при организации которых возникают кистозные полости).

Культуральный посев аортального клапана от 11.03.2012: роста микроорганизмов не выявлено.

Послеоперационный период. В первые сутки отмечался эпизод наджелудочковой тахикардии, купированный внутривенным введением АТФ. На суточном мониторингировании ЭКГ зарегистрированы: тахикардия из АВ узла с ЧСС 120 в мин, 2 эпизода неустойчивого ритма с ЧСС от 121 до 188 в мин. На 3-е сутки после операции после предварительной подготовки произведена экстубация, но ввиду нарастающего респираторного дефицита (увеличение ЧДД до 40 в мин, отсутствие аускультативной картины справа в нижних и средних отделах при нормальной картине слева) повторно интубирован. 05.03.12 выполнено МСКТ, по данным которого выявлена компрессия правого главного, промежуточного, средне-, нижнедолевого бронхов, умеренная компрессия левого главного бронха сосудами средостения (ветвями ле-

гочной артерии). Субателектаз базальных сегментов левого легкого. Произведена экстубация с переводом на дыхание через лицевую маску с подачей кислорода и оксида азота. 11.03.12 переведен на отделение. По данным контрольных рентгенограмм — легкие расправлены, инфильтрации нет. Нарушения сердечного ритма не регистрировались. По данным суточного мониторингирования ЭКГ от 20.03.12 — умеренная синусовая тахикардия с ЧСС от 80 до 116 в мин, значимых нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. Назначен эгилон в дозе 25 мг в сутки. Далее проводился подбор дозы варфарина. Целевой уровень МНО (более 2,5) не достигнут. При выписке МНО — 2,1

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай иллюстрирует современные возможности диагностики и блестящего хирургического вмешательства у пациента со столь сложным заболеванием. Хочется отметить, что оперативное вмешательство выполнялось двумя хирургическими бригадами, что позволило провести сначала коррекцию кардиальной патологии, а затем торакальной. Остается открытым вопрос определения показаний к оперативному вмешательству на аорте у данной категории больных. Живя в мегаполисе (С.-Петербург), пациент ежегодно посещал кардиолога по месту жительства, но к кардиохирургу не направлялся. И только после обследования в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете перед оперативным вмешательством на грудной клетке по поводу ее воронкообразной деформации больной был направлен в кардиохирургический стационар.

По данным отечественных и зарубежных кардиохирургов, риск разрыва аневризмы аорты у пациентов с синдромом Марфана в 4 раза выше, чем у больных без данной патологии [2, 4, 7, 8, 11], поэтому оперативное вмешательство на аорте у больных с синдромом Марфана целесообразно выполнять при расширении аорты до 50 мм. Другая часть специалистов [7, 9, 12, 13] считает, что показаниями для оперативного вмешательства у данной категории больных являются: 1) увеличение диаметра корня аорты более 55 мм и относительная аортальная регургитация (обратный ток крови через аортальный клапан); 2) аортальная регургитация с выраженной левожелудочковой дисфункцией; 3) хроническое расслоение стенки аорты.

Из сказанного можно сделать вывод, что пациенты с синдромом Марфана должны не только состоять на учете и наблюдаться у кардиолога, но и систематически проходить обследование у кардиохирурга. Решение вопроса об оперативном вмешательстве в каждом отдельном случае должно проводиться врачебным консилиумом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. — М.: Медицина, 1989. — С. 353–358.
2. Йонаш В. Клиническая кардиология. — Прага, Государственное издательство медицинской литературы, 1968. — С. 128.
3. Erbel (Chairman) R., Alfonso F., Boileau C. et al. Diagnosis and management of aortic dissection (Recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology) // European Heart Journal. — 2001. — Vol. 22. — P. 1642–1681.
4. Keane M. G., Pyeritz R. E. Medical management of Marfan syndrome // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 2802–2813.
5. Klein D.G. Thoracic aortic aneurysms // J. Cardiovasc. Nurs. — 2005. — Vol. 20(4). — P. 245–250.
6. Pepper J., Chan J., Jemryr Gavino et al. External aortic root support for Marfan syndrome: early clinical results in the first 20 recipients with a bespoke implant // Journal of the Royal Society of Medicine. — 2010. — Vol. 103. — P. 370–375.
7. Pratt B., Curci J. Arterial elastic fiber structure. Function and potential roles in acute aortic dissection // J. of Car. Surgery. — 2010. — Vol. 51(5). — P. 647–656.
8. Rumin He, Dong-Chuan Guo, Wei Sun et al. Characterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms and sporadic aneurysms // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2008. — Vol. 136(4). — P. 922–929.
9. Segers P., De Backer J., Devos D. et al. Aortic reflection coefficients and their association with global indexes of wave reflection in healthy controls and patients with Marfan's syndrome // American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology. — 2006. — Vol. 290(6). — P. 2385–2392.
10. Siepe M., Löffelbein F. The Marfan syndrome and related connective tissue disorders // Med. Monatsschr. Pharm. — 2009. — Vol. 32. — P. 213.
11. Graham S. A., Williams A. Marfan's syndrome and the heart // Archives of Disease in Childhood. — 2007. — Vol. 92(4). — P. 351–356.
12. T. Paul Tran, Ali Khoynzhad. Current management of type B aortic dissection // Vasc. Health Risk Manag. — 2009. — Vol. 5. — P. 53–63.
13. Weigang E., Nienaber C. A., Rehders T. C. et al. Management of Patients With Aortic Dissection // Dtsch. Arztebl. Int.. — 2008. — 105. — P. 639–645.

AORTIC ANEURYSM IN A MARFAN'S SYNDROME PATIENT

Priyma N.F., Popov V.V., Komolkin I.A., Afanasyev A.P.

◆ **Resume.** Presents a case of diagnosis and successful surgical treatment of youth of 15 years with Marfan syndrome. The patient was diagnosed with aortic sinus of Valsalva and the ascending aorta, atrioventricular valve prolapse, as well as severe funnel chest. After a thorough diagnosis was made simultaneous surgery including a prosthetic aortic valve-containing conduit, suture annuloplastics atrioventricular valves, and surgical correction of the funnel chest.

◆ **Key words:** Marfan's syndrome; aortic aneurysm; funneled deformation of a thorax.

◆ Информация об авторах

Прийма Николай Федорович — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории «Новых медицинских технологий» НИЦ, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nikpriima@rambler.ru.

Попов Валерий Витальевич — к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией «Новых медицинских технологий» НИЦ, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: valpopov@mail.ru.

Комолкин Игорь Александрович — к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней детского возраста. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: igor_komolkin@mail.ru.

Афанасьев Ардан Петрович — к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней детского возраста. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ardan_afanasyev@mail.ru.

Priyma Nikolay Fedorovich — Senior Researcher, Laboratory of New Medical Technologies. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nikpriima@rambler.ru.

Popov Valeriy Vitalyevich — PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory of New Medical Technologies. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: valpopov@mail.ru.

Komolkin Igor Aleksandrovich — PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics Surgery. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: igor_komolkin@mail.ru.

Afanasyev Ardan Petrovich — PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics Surgery. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ardan_afanasyev@mail.ru.



© А. Л. Меньщикова

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

Резюме. Эгоцентризм как личностная черта определяется социально-психологическими условиями формирования личности и выполняет стабилизирующие функции в структуре эго-системы. Формирование правильного представления о роли эгоцентризма и значении центрации личности, т. е. суженности сознания на самом себе, собственных переживаниях, является важным этапом повышения социально-психологической компетентности медицинских сотрудников. Преодоление центрации содержания включает формирование навыка координации точки зрения врача с коллегами и пациентами, для расшифровки сути причин заболевания и способов борьбы с ним. Одними из таких механизмов, позволяющими дискретно реализовать обратную связь с пациентами, не нарушая при этом целостности и уникальности личности врача, являются центрация и децентрация сознания субъекта в процессе общения.

Ключевые слова: эгоцентризм; центрация; децентрация; личность врача; рефлексия; эмпатия; идентификация.

РОЛЬ ЭГОЦЕНТРИЗМА В ФОРМИРОВАНИИ ЦЕНТРАЦИИ И ДЕЦЕНТРАЦИИ ЛИЧНОСТИ ВРАЧА

Усовершенствование коммуникативных навыков медицинских сотрудников является особенно актуальным в настоящее время. При этом на первый план выдвигается вопрос о психологической готовности медицинских сотрудников к инновациям, повышению их социально-психологической компетентности, включающей умения и навыки по координации точек зрения по разнообразным вопросам, возникающим в процессе взаимодействия с коллегами и пациентами.

Одними из таких механизмов, позволяющими дискретно реализовать обратную связь с пациентами, не нарушая при этом целостности и уникальности личности врача, являются центрация и децентрация сознания субъекта в процессе общения. Владение ими даёт возможность личности, с одной стороны, оставаться отдельной эго-системой, а, с другой стороны, ощущать единство и целостность, вступая в диалог и взаимодействие с другими людьми. Это требует наличия у общающихся навыков и умений учитывать позицию другого в общении и координации взаимных позиций. Благодаря получаемой в процессе общения обратной связи человек регулирует свое состояние, своё поведение и межличностные отношения. Вместе с механизмом децентрации эти функции реализуются такими личностными образованиями как рефлексия, эмпатия и идентификация.

Положение о том, что эгоцентризм определяется позицией, занимаемой субъектом в системе социально-психологических, прежде всего — межличностных отношений, является тесно связанным с оценкой индивидуальных особенностей личности, её способности к децентрации во время общения с другим человеком. Изменение позиции и следующее за ним изменение вектора эго-направленности создают условия для децентрации, т. е. механизма учёта индивидом многообразных позиций и стратегий поведения других людей, соотношения и координации их точек зрения со своими собственными представлениями. *Децентрация связана с механизмами разотождествления и способностью человека представить себя на месте другого.*

К навыкам координации точек зрения, можно отнести следующие коммуникативные навыки: способность к гибкому переходу от оценки собственного видения ситуации к видению этой же ситуации другим субъектом; способность допускать разнообразие множества индивидуальных точек зрения по одному и тому же вопросу; способность не отождествлять свою точку зрения с точкой зрения другого; умение соотносить свое понимание картины болезни, с пониманием человека, обратившегося к врачу за помощью.

Формирование правильного представления о роли эгоцентризма и значении *центрации личности, т. е. суженности сознания на самом себе, собственных переживаниях*, является важным этапом повышения социально-психологической компетентности медицинских сотрудников. Преодоление центрации содержания предполагает формирование

УДК: 159.9+ 614.253

навыка координации точки зрения врача с коллегами и пациентами, для расшифровки сути причин заболевания и способов борьбы с ним. Этот навык позволит врачу учитывать индивидуальные особенности пациентов, уровень понимания данных им рекомендаций, то, как они интерпретируют обращенные к ним слова. Вполне возможно, что при этом нечто несущественное с точки зрения врача, приобретет для них важное значение, а главное упускается из виду. Требуется новое понимание контакта с пациентами, трезвая оценка степени эгоцентричности восприятия даваемых им рекомендаций. В процессе развития социально-психологической компетентности, включающей умения и навыки по координации точек зрения возможна истинная преобразовательная творческая активность личности врача, выраженная в поиске форм подачи информации в доступной, понятной пациентам форме, позволяющей предвидеть, насколько правильно и адекватно ими будут восприняты, поняты и выполнены предписания врача.

Эффективной координации чаще всего мешают нарушения процессов понимания сообщений, возможностей и намерений других людей, недостаточное умение субъектов кооперироваться, прислушиваться к мнению друг друга, неадекватность психического эго-состояния общающихся и проявлений свойств их личности. К последним можно отнести эгоизм, властность, индивидуализм, стремление настоять на своём, в ходе принятия решений и контроля за их исполнением и многое другое, часто сопутствующее выраженному эгоцентризму.

В логике развития психологической науки исследование проблем эгоцентризма претендует на уменьшение «белых пятен» в понимании особенностей функционирования познавательных процессов, возникновения особых эмоциональных состояний, формирования социально-психологических отношений и качеств личности.

Эгоцентризм — это психологическое явление, которое в обыденном сознании связывается с излишней концентрацией человека на себе и своих проблемах. На самом деле, в норме это одна из составляющих Я-концепции личности. Как отмечает Н. В. Жутикова [1], *нормальный эгоцентризм — это установка на рациональное осмысление себя, своих качеств и проявлений.* Мысль о себе никогда не может быть совершенно свободна от эмоций. Умение критично смотреть на себя со стороны и давать достаточно объективные оценки по известным личностным параметрам не исключает и глубокого дискомфорта от недовольства собой.

И все же, несмотря на участие эмоций, в «нормальном» эгоцентризме преобладает сознательная установка на «деловое», рациональное осмысле-

ние себя, своих качеств, их проявлений, поступков, действий, поведения, отношений, своей сущности. В нем соединяются взгляд внутрь себя, со взглядом на себя со стороны, через оценки, которые дают твоему «Я» окружающие люди. И «взгляд» этот достаточно произволен, т.е. он «включается» и «выключается» по желанию человека. В нем нет хронической, болезненной навязчивости, застревания. Эгоцентризм повышается в трудных для личности ситуациях, которыми являются условия ситуации ухудшения здоровья, связанные с излишней концентрацией на своих соматических ощущениях, ситуациях конфликта с другими людьми, смены социального статуса, условия изменений общественной жизни, когда требуется трансформация ценностных ориентаций и смыслов жизнедеятельности.

Одной из характерных черт большинства исследований эгоцентризма является его негативная морально-нравственная оценка, но каждая личностная особенность, в определенном диапазоне, является неотъемлемой составляющей структуры личности, способствующей достижению оптимального уровня приспособления человека к условиям его существования. Поэтому важно не только показать дестабилизирующую роль эгоцентрических состояний и свойств личности в коммуникативном процессе, но и рассмотреть функции эгоцентризма в эго-стабилизации и утверждении позиции личности в системе её отношений с другими людьми. Следует учитывать границу в развитии эгоцентризма, при переходе которой требуется психологическая коррекция для преодоления эгоцентрических состояний.

Эгоцентризм как личностная черта определяется социально-психологическими условиями формирования личности и выполняет стабилизирующие функции в структуре эго-системы. Но в условиях внутренней эго-нестабильности системы личности эгоцентризм должен неизбежно усиливаться, это может повлечь за собой изменения социального контекста жизнедеятельности, привести к осложнениям в отношениях человека с другими людьми, к конфликтным ситуациям.

Т. И. Пашуковой [2] предложена концепция балансного механизма центрации–децентрации личности, несущая в себе объяснительные возможности эгоцентрической феноменологии, возникающей вследствие неблагоприятных условий общения, а также их последствий проявляющихся в межличностных отношениях. Теоретически доказано и практически подтверждено то, что существуют возможности снижения эгоцентрического напряжения в состоянии личности. Приемы и способы, применяемые в практиках духовного самосо-

вершенствования, позволяют преодолеть действие механизмов эгоцентрической защиты личности и снизить эгоцентризм в эмоциональной и познавательной сферах.

В процессе взаимодействия с пациентами медицинским сотрудникам важно учитывать проявления эгоцентрического состояния и эгоцентрических свойств личности пациентов в коммуникативных процессах, в особенностях конструирования и передаче им сообщений для того, чтобы сделать их максимально доступными для пациентов. Особое место при этом отводится механизму децентрации, как важному механизму переключения внимания с собственной позиции понимания вопроса, к возможностям понимания того человека, к которому направлено сообщение. Кроме того, следует учитывать субъективную предрасположенность пациентов по-своему интерпретировать информацию, проявляющуюся в эгоцентрических интерпретациях текстов (как устных, так и письменных) направленных к ним.

В работе подростковых врачей особое значение имеют профилактика и коррекция эгоцентризма в подростковом и юношеском возрасте. Следует учитывать условия и причины возникновения эгоцентризма, препятствующие личностному росту и самосовершенствованию человека в этом возрасте. Способствовать снижению эгоцентризма и преодоления эгоцентрических состояний подростков можно посредством тренировки механизмов последовательных центраций, децентраций, формированию социально-психологического уровня рефлексии, идентификации и росту эмпатии. Адекватные психологические воздействия для профилактики и психокоррекции эгоцентризма при смене ценностных ориентаций и решений проблемы смысла жизни подростками позволят сформировать рекомендации к построению стратегии вывода личности из состояния острого эгоцентризма [3].

При организации тренингов, следует отметить их избирательное влияние на уровень эгоцентризма личности, выявлены усиление эгоцентризма у участников социально-психологических тренингов и феномен снижения эгоцентризма у участников тренингов психической саморегуляции.

ЭГОЦЕНТРИЗМ КАК СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СВОЙСТВО ЛИЧНОСТИ.

На основе обобщения материалов многочисленных исследований Т. И. Пашуковой были выделены два подхода к изучению эгоцентризма: интраперсональный и интерперсональный. Первый из них в большей мере характерен для общей психологии, а второй — для социальной [2].

В контексте социально-психологического подхода эгоцентризм рассматривается с точки зрения его функций в коммуникативном процессе передачи и расшифровки смысла сообщений, в процессе общения, обращения и взаимодействий человека с другими людьми. Эгоцентризм неоднозначно связывается с понятием позиции. Понятия «позиция» и «направленность» личности дают возможность описывать разные по объёму и содержанию феномены эгоцентризма. В содержательном плане феноменология эгоцентризма определяется тем содержанием, на котором человек фиксируется: на своих мыслях, представлениях, точке зрения или переживаниях, состояниях, статусе или отношении к себе людей, оценках событий или на ещё чем-то другом.

Эгоцентрические интерпретации в процессе социального познания и взаимодействия рассматриваются как нежелательное явление, поскольку они ведут к ошибкам взаимопонимания и негативно сказываются на результатах совместной деятельности. Эгоцентризм субъективной интерпретации замедляет или блокирует процесс формирования социальной и социально-психологической компетентности личности, он проявляется в субъективном понимании индивидом событий или в субъективном отношении к ним, в отсутствии соотношения своего понимания ситуации со взглядами других на это же событие или явление.

По мнению Л. Росса и Э. Уорда, понимание социальных событий обычным человеком опирается на три убеждения, касающиеся отношений между собственным субъективным опытом человека и природой породивших этот опыт явлений. Эти убеждения отражают стремление людей считать, что, во-первых, они видят объекты и события такими, каковы они есть в действительности; во-вторых, у других должны возникать примерно такие же реакции, действия и мнения, как и у них самих, если бы им была бы доступна та же информация; и в третьих, иная интерпретация или оценка у других людей возникает из-за их более низких интеллектуальных способностей, предвзятости или отличающихся сведений.

Эгоцентрические интерпретации в коммуникативном процессе выполняют свои необходимые функции. Они ликвидируют смысловую неопределённость ситуации, обстановки, позволяют высветить неявный смысл происходящего. С их помощью человек ищет способы проверки своей гипотезы путем создания версий, догадок и т. п., совершает действия рефлексии, реинтерпретаций уже имеющихся у него представлений и др.

Эгоцентризм, как личностное образование, зависит от особенностей мотивационно-потребностной сферы. Он проявляется в чрезмерной сосредоточен-

ности индивида на предмете своих потребностей, на желаниях или влечениях, которые, собственно, и обуславливают «застревание» на тех или иных переживаниях. А эгоцентрический уровень сознания проявляется у человека в том, что другой человек рассматривается как вещь, как источник удовлетворения эгоцентрических желаний. Даже если личности другого человека и придается значительная ценность, высокая субъективная значимость, то при этом в процессе взаимодействия с ним отсутствует установка на согласованные действия, с учетом индивидуальных особенностей другого, отсутствие диалога с ним.

В ситуации внутреннего конфликта эгоцентризм утрачивает норму, происходит фиксированность на каком-то из секторов своего «Я». Внутренний конфликт затягивается, оставаясь неразрешенным. Это часто бывает связано с ситуацией хронического внешнего конфликта. Всякая затянувшаяся неразрешенность дезорганизующе и даже болезнетворно влияет на центральную нервную систему. Причина многих неврозов состоит в самой продолжительности конфликта. Невротизация накапливается постепенно, переживаясь, прежде всего, как напряжение и вызванное им переутомление, астения. Постепенно эгоцентризм из «нормального» и «необходимого» превращается в тот самый эгоцентризм, который рассматривается за пределами нормы [1].

Если эгоцентризм человека выходит за пределы нормы, то это можно заметить по признаку излишней многоречивости: человек вдруг начинает рассказывать что-то и никак не может остановиться, хотя и осознает, что это уже излишество, утомительное для собеседника. Эгоцентризм больного неврозом порождает тенденцию доказывать, как ему трудно. Ему кажется, что его переживания — самые тяжелые. Он уже настолько поглощен своим состоянием, проявляемом в повышенном эгоцентризме, что не стыдится этого.

Все внимание человека с повышенным эгоцентризмом сужено на личных проблемах, в контактах с другими он не учитывает их взгляда на проблему, не может встать на их точку зрения, предвидеть их реакцию на свои действия, что неизбежно приводит к ухудшению взаимоотношений с окружающими, к конфликтным ситуациям. При решении проблемы учитываются только собственные интересы, сознание эгоцентрика сужено, он не замечает множества альтернатив, не совпадающих с его собственной.

Эгоцентричный человек, практически, всю свою жизнь проживает в одиночестве, несмотря на его постоянные контакты с окружающими его

людьми. Дело в том, что он не выходит за пределы собственного миропонимания, и всю свою жизнь руководствуется единственным взглядом на жизнь — своим личным, не представляя всего богатства разнообразия мнений о мире, фактически общаясь с самим собой и постоянно приходя в изумление и возмущение от того, что мнения и оценки других не совпадают с его собственными. Как отмечал А. А. Ухтомский, «человек видит в мире и людях предопределенное своею деятельностью, т. е., так или иначе, самого себя. И в этом может быть, величайшее его наказание... Бесценные вещи и бесценные области реального бытия проходят мимо наших ушей и наших глаз, если не подготовлены уши, чтобы слышать, и не подготовлены глаза, чтобы видеть, то есть наша деятельность и поведение направлены сейчас в другие стороны» [5].

Тех, кто уже полностью поглощен проблемой своего состояния и своим «Я», нужно адресовать к психоневрологу. Но обращаться с ними нужно как с теми, кто не нуждается в госпитализации, не фиксируя внимания на особенностях их поведения.

Корректировать неадекватность высокого уровня эгоцентризма можно. В детском возрасте коррекция возможна путём смены позиций и изменения способов обращения с ребёнком, изменения тактики семейного воспитания, стиля классного руководства, положения в структуре межличностных и деловых отношений, особенно в среде сверстников. В подростковом и раннем юношеском возрасте эгоцентризм может быть ослаблен путём повышения уровня социально-психологической компетентности, посредством обучения техникам общения. В юношеском возрасте снижение эгоцентризма обеспечивается посредством социально-психологических тренингов, активных форм и методов обучения, участия в ролевых, деловых играх и дискуссиях. В ходе психотерапии и индивидуального консультирования клиентов старшего подросткового возраста, юношеского возраста и взрослых можно применять определённые способы активизации децентрации и способности представить себя на месте другого для вывода из эгоцентрического состояния.

Очень помогает коррекции собственно психологическая информация. Нужно объяснить: если сейчас не занимать мозг самыми разными делами, он детренируется и совсем утратит способность к мыслительному усилию, к концентрации и распределению внимания. Всякая продолжительная сосредоточенность только на чем-то одном («узком» и не требующем активности) изнушает,

обессиливает кору головного мозга. Чем больше делаем мелких и сложных движений пальцами, тем больше участков мозга включается в работу, ведь он прямо связан с нашими руками, вернее крест-накрест; с правой рукой левое полушарие, а с левой — правое. Руки имеют огромное представительство в коре головного мозга. Очень большое представительство имеют там и глаза. Чем внимательнее человек будет всматриваться в то, над чем работает, тем больше пользы будет активно работающему мозгу! Проекция языка тоже очень велика, поэтому просто необходимо включать в коррекционные занятия организованную речь, речевые упражнения, разнообразную словесность. Это выразительное чтение стихов с разными размерами и коротких текстов с последующим их пересказом, решение кроссвордов, ребусов и их составление, решение анаграмм, всевозможные игры в слова. Занятия иностранным языком, рисунком (особенно по памяти), лепкой, фотографией, макраме, увлечение музыкой, танцем, аэробикой — все должно идти в дело!

В самом начале подобных занятий эгоцентричный «ведомый», будет либо уклоняться, либо отказываться («Ничего у меня не выйдет»), либо подменять заданную работу выражением самооценки, которая всегда будет очень низкой в каждом непривычном деле. Такую самооценку нужно — не обижая! — попросту запретить и запрет этот выдерживать неуклонно.

Преодолению эгоцентризма очень способствует помощь кому-то, что способствует переключению внимания с себя, постепенно развивает такие необходимые формы взаимодействия с окружающими как рефлексия и эмпатия. Но в силу эгоцентричности позиции личности более эффективной помощь будет в проблемах сходных, с теми на которых сосредоточен эгоцентризм. Такая помощь не потребует от него значительной перестройки собственной структуры сознания, но даст возможность для развития у него отсутствующих механизмов рефлексии, подразумевающих понимание человеком того, как его воспринимают партнеры, способность принять другого таким, каким он является на самом деле, а не таким, каким он его ожидает увидеть, необходимо формирование умения трезво оценить позицию другого человека.

Группа, уместнее для начала малочисленная (из двух-трех человек), объединяемая общей задачей, очень способствует нормализации сферы отношений. Если нет возможности для ролевой игры, то сам деловой характер непосредственной работы над своей личностью в присутствии другого «такого же» и с его товарищески действенным

участием, взаимный обмен функциями («исполнение» и «контроль») — все освобождает от привычной замкнутости внимания только на себе и своих проблемах.

Рассматривая необходимый минимум условий психогигиены общения с людьми, у которых выражена почти болезненная эгоцентрическая направленность, необходимо учитывать три главных правила.

1. Не давать негативной оценки личности эгоцентрика, постараться принять его таким, какой он есть. Не обижая «эгоцентрика» (упреками, замечаниями, неуважением, презрением и т. п.), мы соблюдаем главный принцип общения — «Не навреди!». (Требуя от эгоцентрика трудного для него взаимопонимания, умения встать на позицию другого, можно оттолкнуть его от себя, посеяв неприязнь и усилив эгоцентризм).
2. Сообщение психологической информации, связанной с эгоцентризмом и с его преодолением, дает толчок к самостоятельной работе над собой, помогает дать оценку своим личностным качествам.
3. Реальная посильная помощь других людей в преодолении эгоцентризма нормализует отношение человека к себе и к окружающим, помогает формированию таких необходимых качеств как эмпатия и рефлексия [4].

Учёт роли эгоцентрического состояния личности в процессе трансформации ценностей и смыслов её жизни и разработанные стратегии вывода человека из него, могут найти применение в психотерапевтической работе с людьми, переживающими состояние кризиса жизни. Т. И. Пашуковой [3] разработаны методики вывода человека из эгоцентрического состояния, ведущего к появлению суицидальных установок и стойких межличностных конфликтов, программы тренингов, направленных на развитие децентрации, способности человека представить себя на месте другого, преодоление эгоцентризма и психодиагностические процедуры исследования эгоцентризма.

Социально-психологический подход позволяет не только понять причины эгоцентрических форм фиксации личности на своих мыслях, переживаниях, точках зрения, чувствах, отношениях, представлениях, но и способствует выяснению их роли в саморегуляции. Он даёт возможность теоретически обосновать и разработать рекомендации для профилактики эгоцентризма и выбрать эффективные способы психической коррекции неадекватных эгоцентрических свойств и состояний человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жутикова Н.В. Психологические уроки обыденной жизни. — М.: Просвещение, 1990. — 256 с.
2. Пашукова Т.И. Эгоцентризм: феноменология, закономерности формирования и коррекции. — Кировоград: Центрально-украинское издательство, 2001. — 338 с.
3. Пашукова Т.И. Эгоцентризм в подростковом и юношеском возрасте: причины и возможности коррекции. — М.: Ин-т практич. Психологии, 1998. — 159 с.
4. Ракитин И.А., Меньщикова А.Л., Зельдин А.Л. Проблемы управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения в условиях формирования гражданского общества, кн. 111: Организационно-правовые и социально-психологические аспекты конструктивных конфликтов в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения / ред. д.м.н. Карпов В.Б. — СПб.: КультИнформПресс, 2011. — 96 с.
5. Ухтомский А. Письма // Новый Мир. — 1981. — № 1. — С. 253–255.

THE ROLE OF EGOCENTRISM IN DEVELOPMENT OF CENTRATION AND THE DECENTRATION FEATURES OF THE PHYSICIAN'S PERSONALITY

Menshchikova A.L.

◆ **Resume.** Egocentrism as personal feature is defined by social-psychological conditions of formation of the personality and carries out stabilizing functions in structure of ego-system. Egocentrism is defined by a position occupied with the subject in system social-psychological, first of all — interpersonal relations. The centration and the decentration are the mechanisms allowing during dialogue to support a feedback, not breaking thus integrity and uniqueness of the person. Formation of correct representation about a role of the egocentrism and value a centration of persons, i.e. concentration of consciousnesses on itself, own experiences, is the important stage of increase of social-psychological competence of physicians. Overcoming the centration of contents includes formation of skills of coordination of the points of view with colleagues, with patients in decoding essence of the reasons of disease and ways of struggle against them.

◆ **Key words:** egocentrism; centration; decentration; physician personality; reflection; empathy; identification.

◆ Информация об авторах

Меньщикова Анна Львовна — к.психол.н., доцент кафедры клинической психологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: annam2@mail.ru.

Menshchikova Anna Lvovna — Ph.D, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Psychology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: annam2@mail.ru.



© В. Н. Горбунова

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

Резюме. Обзор современных технологий, используемых для идентификации и картирования генетических факторов риска, ассоциированных с различными многофакторными заболеваниями. Изложены принципы полногеномного сканирования ассоциаций (GWAS) и рассматривается значение этого метода на примере анализа наследственной предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям. Обсуждается роль полиморфизмов генов MHC-комплекса и специфических генетических факторов в формировании аутоиммунитета и возможность разработки персонализированных методов лечения многофакторных заболеваний с учетом наследственной конституции больного.

Ключевые слова: многофакторные заболевания; генетические ассоциации; полногеномное сканирование; аутоиммунные болезни.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА – ПУТЬ К ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Одним из наиболее перспективных направлений современной медицины является разработка методов индивидуального лечения, основанных на понимании молекулярных основ этиологии и патогенеза болезни или комплекса заболеваний, развившихся у определенного больного. В начале XX века наш выдающийся соотечественник врач-терапевт С. П. Боткин писал — «есть одинаковые болезни, нет одинаковых больных». С развитием медицинской генетики эти слова получили блестящее подтверждение не только на уровне организма в целом, но и на уровне отдельных молекул ДНК и белков. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в этиологии подавляющего большинства наиболее частых болезней человека, которые в генетике называют многофакторными или комплексными заболеваниями, существенный вклад вносят генетические составляющие. Если в первой половине прошлого столетия были разработаны лишь статистические методы, позволяющие проводить количественную оценку соотношения средовых и генетических факторов риска в патогенезе комплексных заболеваний человека, то уже к концу XX века генетические факторы были охарактеризованы на уровне структурных функционально значимых особенностей отдельных генов — полиморфных аллелей или полиморфизмов. Более того, появилась возможность диагностики аллельных состояний этих генов у отдельных индивидуумов и сравнения их в группах больных и в контроле. Следует подчеркнуть, что клиническая интерпретация подобной диагностики оказалась достаточно сложной и до сих пор во многих случаях остается неоднозначной.

В последнее десятилетие произошел значительный прогресс в области идентификации генетических факторов риска. Он связан не только с расшифровкой структуры генома человека, но не в меньшей степени, с разработкой комплекса методов полногеномного анализа различных физиологических и патологических состояний человека. Настоящий обзор посвящен основным методам молекулярной идентификации генетических факторов, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к многофакторной патологии. Клиническая значимость получаемых при проведении подобных исследований результатов будет рассмотрена на примере некоторых аутоиммунных заболеваний.

Впервые участие генетических факторов в этиологии многофакторных заболеваний было показано при исследовании семейных случаев и, особенно при сравнении частот этих заболеваний у ди- и монозиготных близнецов [1]. Для поиска тех хромосомных локусов, в которых предположительно расположен ген, участвующий в контроле данного заболевания, был разработан метод анализа сцепления (linkage analysis), который проводится в семьях больных с использованием набора распределенных по различным хромосомам высоко изменчивых

УДК: 616-056.7+575

маркеров с известной цитогенетической локализацией [3]. При выявлении у больных в исследуемой семье неслучайных комбинаций аллелей по какому-либо из этих маркеров можно предположить, что ген, участвующий в контроле данного заболевания, находится в той же цитогенетической области, что и маркер, то есть искомый ген и генетический маркер сцеплены. Дальнейшая идентификация в заданном хромосомном локусе генов, ассоциированных с заболеванием, может осуществляться с использованием разнообразных молекулярно-генетических методов, описание которых выходит за рамки данного сообщения. Анализ сцепления проведен практически для всех широко распространенных многофакторных заболеваний, причем в многократных независимых исследованиях. Для большинства из них найдено несколько хромосомных локусов, ассоциированных с заболеванием.

Независимым и высоко эффективным методом поиска генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию заболевания, является изучение генетических ассоциаций (GAS — genetic association study) [2]. Успех этого метода в значительной степени определяется выбором генов для анализа (генов-кандидатов), который чаще всего осуществляют, исходя из сведений о патофизиологических и биохимических особенностях заболевания. Какие метаболические циклы дефектны при тех или иных заболеваниях, какие белки оперируют в этих патологических метаболических циклах, и как устроены гены, кодирующие эти белки? В некоторых случаях эффективным оказывается поиск генов-кандидатов в тех хромосомных локусах, которые были идентифицированы ранее при семейном анализе сцепления. На следующем этапе оценивают структурные особенности генов-кандидатов, и для дальнейшего анализа отбирают такие аллельные варианты этих генов, которые, с одной стороны, имеют достаточно широкое распространение в популяциях, сопоставимое с частотами самого заболевания, а с другой — оказывают влияние на функции кодируемых этими генами белков, так называемые функциональные полиморфизмы. Полиморфный аллель рассматривается в качестве генетического фактора риска, предрасполагающего к развитию заболевания, только в том случае, если его частота в выборках больных достоверно превышает контрольный уровень, то есть в этом случае используется методология сравнения «случай–контроль».

Оценка риска заболевания при определенном генотипе больного по кандидатным генам измеряется в единицах отношения шансов (OR — odds ratio), которое при отсутствии ассоциации равно 1. Достоверное превышение OR над 1 свидетельствует

о наличии положительной ассоциации исследуемого фактора риска с заболеванием. Если значение OR достоверно меньше 1, значит этот фактор оказывает протективный эффект в отношении заболевания. Для большинства многофакторных заболеваний показано существование десятков или даже сотен достоверных генетических ассоциаций. При этом вклад отдельных генетических факторов в общий риск заболевания относительно невелик — менее одного или нескольких процентов, и OR, как правило, составляют 1,2–1,5 [2]. Гораздо большее значение для формирования предрасположенности к заболеванию имеют различные комбинации генетических факторов, а также их сочетания с внешними неблагоприятными факторами риска, такими как курение, гиподинамия, неправильное питание и образ жизни. При этом общий риск заболевания может возрасти до нескольких единиц или даже десятков процентов. Однако исследования генетических ассоциаций также во многих случаях носят противоречивый характер, который чаще всего объясняется клинической неоднородностью обследуемых выборок больных и этническими различиями.

Современным высоко перспективным направлением изучения генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию многофакторных заболеваний, является одновременное полногеномное сканирование множества из десятков, а иногда и сотен тысяч однонуклеотидных полиморфных замен (SNPs — иногда в отечественной литературе называемых «снипами») — методология GWAS (genome-wide association scan). Подобные исследования проводятся с использованием микрочиповых нанотехнологий на больших выборках больных с определенной патологией, в различных этнических, возрастных, контрольных группах. Однонуклеотидные замены являются наиболее частой формой генетической изменчивости в геноме человека. В настоящее время в соответствующих базах данных насчитывается более 9 миллионов SNPs с известной цитогенетической локализацией. Эти замены достаточно равномерно и плотно распределены по всему геному, однако их частоты в популяциях могут существенно различаться. Одновременное тестирование состояния подобных генетических маркеров в группах больных и в контроле позволяет эффективно отбирать полиморфизмы, ассоциированные с заболеванием. Поскольку локализация используемых для анализа SNPs известна, становятся известными и хромосомные локусы, ассоциированные с заболеванием, а при внутригеномной локализации SNPs и соответствующие гены. Заметим, что, как правило, набор хромосомных локусов, идентифицируемых при полногеномном сканировании

ассоциаций, оказывается значительно больше того, которое выявляется при семейном анализе сцепления, и эти множества локусов часто не совпадают. По-видимому, при анализе сцепления и полногеномном сканировании идентифицируются разные типы генетических детерминант, предрасполагающих к развитию заболевания.

Очень важной предпосылкой для успешного проведения полногеномного сканирования является отбор маркерных SNPs, который в общем случае проводится механистически, без учета патофизиологических особенностей заболевания. Необходимо только, чтобы маркерные SNPs были равномерно распределены по всему геному, то есть представляли как можно большее число хромосомных локусов, и их частоты в исследуемых популяциях были достаточно велики. Поэтому один и тот же набор SNPs может быть использован для анализа самых разных многофакторных заболеваний. Однако полногеномное ассоциативное сканирование может проводиться и с учетом патогенеза заболевания, если SNPs для анализа выбираются из областей локализации генов, контролирующих специфические патологические метаболические цепи.

Начиная с 2007 года, с применением методологии GWAS идентифицированы многие сотни маркерных аллелей, ассоциированных более чем с 70 широко распространенными комплексными заболеваниями. Рассмотрим результаты этих исследований на примере некоторых аутоиммунных болезней (АИБ).

Аутоиммунные заболевания (АИБ) развиваются вследствие гиперактивности иммунной системы, которая, теряя толерантность к собственным антигенам, атакует и разрушает здоровые клетки больного. При некоторых АИБ воспаление и разрушение затрагивает только специфические ткани, тогда как при других в патологический процесс может быть вовлечено несколько систем.

Частоты различных АИБ колеблются в пределах от 0,1% до 1%, но в сумме среди взрослого населения они составляют около 5%. Хотя неблагоприятные внешние воздействия могут стимулировать развитие АИБ, близнецовые и семейные исследования указывают на определяющую роль генетических факторов в их этиологии и патогенезе. Клинические проявления АИБ очень разнообразны и зависят от того, какие именно клетки и ткани подвергаются разрушению. Хронической АИБ является сахарный диабет 1-го типа — необратимая инсулиновая недостаточность с долговременной дисфункцией многих органов и тканей, развивающаяся вследствие опосредованного Т-лимфоцитами разрушения инсулинпродуцирующих бета-клеток поджелудочной железы. Многие воспалительные заболевания относятся

к группе АИБ, такие как рассеянный склероз, при котором атаке подвергаются олигодендроциты миелиновых оболочек нервных волокон; ревматоидный артрит — хроническое воспаление и деструкция суставов, выражающаяся в форме полиартритов; анкилозирующий спондилит или болезнь Бехтерева — хроническая воспалительная болезнь позвоночника и крестцово-позвошных суставов; воспалительные желудочно-кишечные заболевания — болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия; системная красная волчанка — мультисистемное заболевание, преимущественно поражающее женщин детородного возраста; диффузный тиреотоксический зоб, базедова болезнь или болезнь Грейвса, псориаз, миастения и др.

АИБ часто носят семейный характер, причем встречаются пациенты с несколькими подобными заболеваниями, например, с рассеянным склерозом и базедовой болезнью, сахарным диабетом 1-го типа и целиакией и т. д. Кроме того, для лечения АИБ, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, рассеянный склероз и системная красная волчанка часто используются одни и те же лекарства, например кортикостероидные препараты. Однако существуют и другие примеры, когда препарат оказывает терапевтический эффект при одной АИБ и не оказывает или даже вреден при другой. Примером является интерферон бета, который дает положительные результаты при лечении рассеянного склероза и не эффективен при ревматоидном артрите. Очевидно, что в развитии АИБ участвуют общие патогенетические механизмы, наряду с теми, которые определяют их специфику, причем те и другие находятся под контролем множества генетических факторов.

При анализе сцепления и изучении генетических ассоциаций была выявлена связь практически всех АИБ и многих других воспалительных и инфекционных заболеваний с состоянием генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) или района HLA (human leukocyte antigen), локализованного в коротком плече хромосомы 6 в области 6p21 [6]. Одним из характерных примеров является анкилозирующий спондилит. В ранних исследованиях было показано, что частота серологически определяемого аллеля В27 гена *HLA-B* в популяциях северной Европы составляет около 10%, тогда как больные анкилозирующим спондилитом оказываются В27-положительными в 95% случаев. Таким образом, риск развития анкилозирующего спондилита для людей, несущих аллель *HLA-B27*, по крайней мере, в 150 раз выше по сравнению с лицами, не имеющими этого аллеля. Однако болезнь развивается менее чем у 5% В27-положительных индивидуумов, при этом еще 20% носителей подобного

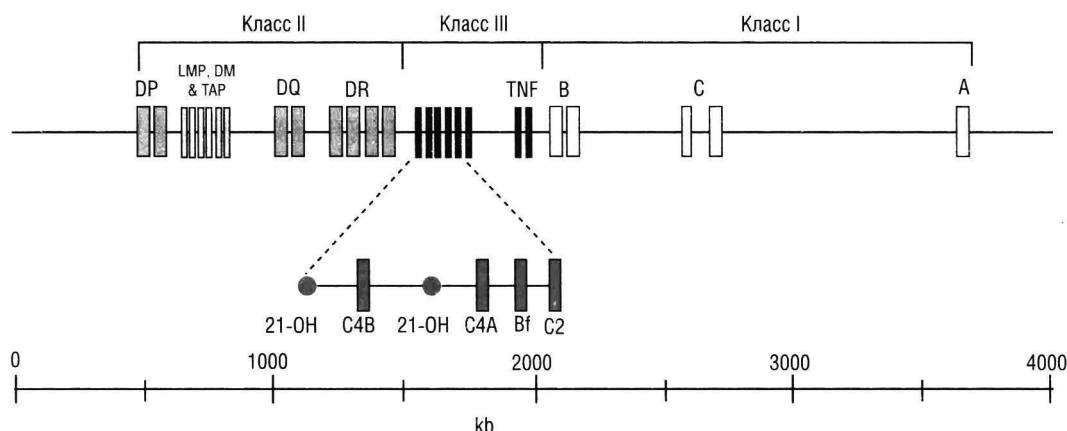


Рис. 1. Главный комплекс гистосовместимости (МНС) в области 6p21. *DP*, *DQ* и *DR* — гены антигенов класса II; *B*, *C* и *A* — гены антигенов класса I; *LMP* — гены, кодирующие компоненты больших многофункциональных протеаз; *DM* — гетеродимер генов *DMA* и *DMB*, кодирующих антиген-обрабатывающие молекулы, необходимые для связывания пептида с антигенами класса II; *TAP* — ген транспортного белка, связанного с обработкой антигенов; *TNF* — ген фактора некроза опухолей; *Bf* — ген фактора пропердина *B*; *C2*, *C4A*, *C4B* — гены компонентов комплемента; *21-OH* — ген 21-гидроксилазы

генотипа могут иметь легкие преคลินิกские проявления заболевания без выраженных жалоб и потери трудоспособности. Одно из возможных объяснений подобного клинического полиморфизма связано с огромной генетической гетерогенностью локуса *HLA-B*. Оказалось, что в пределах серологического типа *HLA-B27* существует более 20 различных аллелей. Возможно, что только некоторые из этих аллелей предрасполагают к заболеванию, тогда как другие могут оказывать протективный эффект. Обнаружены значительные межпопуляционные различия как в частотах аллелей в пределах серологического типа *HLA-B27*, так и в частотах заболевания среди *B27*-положительных индивидуумов.

Классический МНС-комплекс, состоящий примерно из 3,6 миллионов пар оснований, разделяется на 3 района — теломерный класс I, класс III и центромерный класс II (рис. 1). Для генов МНС-комплекса, включая гены *HLA-A*, *-B* и *-C* класса I и *HLA-DRB1*, *-DQA1* и *-DQB1* класса II, характерна огромная вариабельность. Достаточно сказать, что *HLA-B* является самым полиморфным геном в геноме человека. В непосредственной близости от классического района расположена группа МНС-родственных генов, и вместе они составляют расширенный комплекс гистосовместимости — хМНС. 60% из 421 генов хМНС-комплекса экспрессируются, и около 22% из них участвуют в иммунорегуляции.

Гены *HLA* класса I и II кодируют поверхностные белки клеток, играющие ключевую роль в инициации иммунного ответа. Лимфоциты не могут реагировать на антиген, если он не образует комплекс с молекулой *HLA* на поверхности, содержащей антиген клетки. Гены *HLA-A*, *-B* и *-C* класса I кодируют белки, являющиеся неотъемлемой частью

плазматической мембраны всех ядерных клеток. Белки класса I состоят из двух полипептидных цепей — варибельной тяжелой цепи, кодируемой генами МНС-комплекса, и константной цепи β_2 -микроглобулина, кодируемого геном, расположенным на хромосоме 15. Пептиды, образующиеся при расщеплении внутриклеточных белков большими многофункциональными протеазами, перемещаются на поверхность клеток и прикрепляются к белкам класса I, формируя пептидный антиген для цитотоксических Т-клеток.

Гены *HLA-DRB1*, *-DQA1* и *-DQB1* класса II кодируют поверхностные белки клеточной мембраны. Каждая молекула класса II является гетеродимером, составленным из α - и β -субъединиц, кодируемых генами МНС-комплекса. Они представляют на поверхности антиген-презентирующих клеток узнаваемые Т-клетками пептиды, образующиеся после лизосомной деградации внеклеточных белков.

В пределах МНС-комплекса присутствуют и другие гены, не имеющие отношения к определению гистосовместимости и формированию иммунного ответа. Некоторые из них связаны с наследственными заболеваниями, например, врожденной гиперплазией надпочечников, вызванной недостаточностью 21-гидроксилазы, или гемохроматозом — аутосомно-рецессивной болезнью печени, обусловленной мутациями в гене *HFE*.

Для 100 серологически определяемых типов *HLA* идентифицировано более 1300 аллелей. Набор аллелей *HLA*-генов в различных локусах класса I и II формирует *HLA*-гаплотип. Аллели кодоминантны, и каждый из родителей имеет 2 гаплотипа, которые чаще всего передаются ребенку как единый блок. Поскольку приживление пересаженных тка-

ней в основном согласуется со степенью сходства между HLA-гаплотипами донора и реципиента (а также группы крови АВ0), лучший донор костного мозга или органа — АВ0-совместимый и HLA-идентичный сибс реципиента.

Между разными популяциями, народами и расами существуют значительные различия по частотам аллелей и гаплотипов, что является отражением сложных взаимоотношений между генетическими, средовыми и историческими факторами, формирующими их этноспецифические особенности. Большинство из теоретически возможных 3×10^7 комбинаций аллелей HLA-гаплотипов в популяциях вообще не встречаются. Для многих аллелей генов МНС-комплекса наблюдается сильное неравновесие по сцеплению, и это во многих случаях затрудняет идентификацию тех аллелей, которые непосредственно ответственны за ассоциацию с заболеванием. Так, например, наблюдаемые ассоциации врожденной гиперплазии надпочечников или первичного гемохроматоза с определенными HLA-гаплотипами не являются функциональными, а объясняется тем, что некоторые мутации в соответствующих генах первоначально произошли в хромосомах с определенными гаплотипами и в дальнейшем наследовались вместе с этими специфическими гапломаркерами как единый блок. Более 80% больных гемохроматозом гомозиготны по мажорной мутации Cys282Tyr в гене *HFE* и имеют аллель *HLA-A*0301*. Продукт гена *HFE* участвует в переносе и метаболизме железа в тонком кишечнике. Ген *HLA-A* кодирует одну из молекул иммунного ответа класса I, не имеющую отношения ни к транспорту, ни к метаболизму железа. Наблюдаемая ассоциация — результат близости двух генов и неравновесия по сцеплению между мутацией Cys282Tyr в гене *HFE* и аллелем *HLA-A*0301*.

В настоящее время изучена ассоциация с АИБ около 20 генов хМНС-комплекса, включая классический HLA-локус (гены *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB*, *-DQA*, *-DQB*, *-DPA* и *-DPB*), *TNF*, *LTA*, *LTB*, *TAP*, *MICA*, *MICB*, локусы комплементов (*C2*, *C4*, *CFB*). Отношения между предрасположенностью к АИБ и изменчивостью по гаплотипам HLA-локуса весьма сложные. Для большинства АИБ за исключением неспецифического язвенного колита обнаруживаются ассоциации с различными гаплотипами по локусу *HLA-DR4*. Полиморфные аллели *HLA-DR3* участвуют в формировании предрасположенности к системной красной волчанке, рассеянному склерозу, сахарному диабету 1-го типа. Лocus *HLA-DR9* вовлечен в патогенез сахарного диабета 1-го типа и ревматоидного артрита. Различные аллели гена *HLA-DRI* являются генетическими факторами ри-

ска болезни Крона, неспецифического язвенного колита и ревматоидного артрита, а гена *HLA-DR2* — системной красной волчанки, рассеянного склероза и неспецифического язвенного колита. Найдены значимые ассоциации между ревматоидным артритом, болезнью Крона, рассеянным склерозом, системной красной волчанкой и функциональными полиморфизмами в гене фактора некроза опухолей альфа (*TNFA*). Таким образом, существуют как общие, так и специфические патогенетические механизмы формирования аутоиммунитета.

Взаимоотношения между генетическими факторами риска осложняются еще тем, что один и тот же аллель может предрасполагать к одной АИБ и быть протективным в отношении другой. Классическим примером является полиморфизм в гене бутирофилин-подобного фактора 2 (*BTNL2*) класса II хМНС-комплекса, для которого найдена сильная ассоциация с такими АИБ, как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го типа, системная красная волчанка. При этом полиморфный G-аллель гена *BTNL2* повышает предрасположенность к ревматоидному артриту, сахарному диабету 1-го типа, но протективен в отношении системной красной волчанки. Подчеркнем еще раз, что в настоящее время изучена лишь относительно небольшая часть изменчивости по 252 экспрессирующимся генам хМНС-комплекса, и характер их связей с аутоиммунными, воспалительными, инфекционными заболеваниями на самом деле еще более сложен.

Однако совершенно ясно, что не только гены хМНС-комплекса влияют на риск развития АИБ [7]. При изучении генетических ассоциаций было выявлено около 15 кандидатных генов, функциональные полиморфизмы которых достоверно чаще встречались в группах больных с рассмотренными выше АИБ. Использование технологии полногеномного сканирования (GWAS) привело к резкому увеличению достоверных генетических ассоциаций, число которых уже в 2008 году достигло 70.

При этом суммарный вклад в риск заболевания новых генетических факторов, выявленных при полногеномном сканировании, оказался относительно небольшим (10–30% от общего генетического риска). Это наблюдение характерно не только для АИБ, но и для большинства других комплексных заболеваний. Очевидно также, что одни и те же полиморфизмы могут быть генетическими факторами риска для разных аутоиммунных заболеваний. Так, например, некоторые полиморфизмы в гене *PTPN22* тирозинфосфатазы, участвующей в T-клеточной сигнальной трансдукции, являются предрасполагающими факторами риска для болезни Крона, ревматоидного

артрита, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа, так же как для болезни Грейвса. Хотя роль цитокиновой сигнальной трансдукции в патогенезе многих АИБ была очевидна давно, до эры полногеномного сканирования была прослежена только ассоциация полиморфизма в гене рецептора интерлейкина 2 (*IL2RA*) с сахарным диабетом 1-го типа. С использованием методологии GWAS были идентифицированы многочисленные ассоциации генов интерлейкинов или их рецепторов с целиакией, болезнью Крона, рассеянным склерозом (*IL2-IL21*, *IL10*, *IL12A*, *IL12 B*, *IL23R* и др.), а также TNF α -сигнальных путей с ревматоидным артритом. Найдена достоверная ассоциация системной красной волчанки с полиморфизмами двух генов (*BANK1* и *BLK*), непосредственно участвующих в гиперактивации В-лимфоцитов и производстве аутоантител.

Путем изучения генетических ассоциаций было показано участие в патогенезе болезни Крона полиморфизмов генов врожденного иммунитета *NOD2* и *IBD5*, регулирующих взаимодействие микрофлоры и слизистой оболочки кишечника. При полногеномном сканировании найдены дополнительные ассоциации болезни Крона с полиморфизмами генов, контролирующими аутофагию — (*ATG16L1* и *IRGM*). Аутофагия или процесс деградации в лизосомах ненужного клеточного материала может использоваться в качестве начального иммунного ответа для очищения от проникших внутрь клеток патогенов. Обнаружение ассоциации между сахарным диабетом 1-го типа и функциональным полиморфизмом в гене интерферон-индуцируемой хеликазы (*IFIH1*) подтверждает предположение об участии в патогенезе АИБ врожденного иммунитета. Возможность обнаружения этой хеликазой вирусных РНК частично объясняет связь между вирусными инфекциями и предрасположенностью к сахарному диабету 1-го типа.

При обобщении недавно опубликованных результатов 16 независимых GWASs и 13 GASs число идентифицированных достоверных ассоциаций ($p < 10^{-5}$) с шестью аутоиммунными заболеваниями возросло до 164: 49 для системной красной волчанки, 39 для болезни Крона, 32 для сахарного диабета 1-го типа, 37 для ревматоидного артрита, 4 для целиакии и 9 для рассеянного склероза [4]. В результате идентифицированы 16 цитогенетических районов, ответственных за формирование аутоиммунитета. При этом полиморфизмы генов *PTPN22* (1p13), *STAT4* (2q32.2-q32.3) и *KIAA1109* (4q27) оказались ассоциированы со многими аутоиммунными заболеваниями. Дальнейшее совершенствование методологии GWAS в направлении ее комбинирова-

ния с исследованием канонических биологических путей привело к еще более значительному расширению числа достоверных генетических ассоциаций. Так, среди множества генов, участвующих в регуляции сигнальных воспалительных путей, 149 оказались ассоциированы с сахарным диабетом 1-го типа, 189 — с ревматоидным артритом и 277 — с болезнью Крона, при этом количество ассоциированных SNPs составило для сахарного диабета 1-го типа — 205, для ревматоидного артрита — 350 и для болезни Крона — 493 [5].

Очевидно, что в самое ближайшее время будут идентифицированы все или подавляющие большинство структурных особенностей генома, predisposing к формированию аутоиммунитета и определяющих особенности течения различных АИБ. Таким образом, будет создан базис для разработки принципиально новых персонализированных подходов к лечению этих тяжелых и широко распространенных болезней человека.

Как разобраться в этом множестве генетических ассоциаций, возможна ли их клиническая интерпретация и каковы перспективы использования результатов молекулярной диагностики генетических факторов риска в практической медицине? Попытаемся ответить на эти вопросы в самых общих чертах. Во-первых, совершенно очевидно, что работа по выявлению структурных особенностей генома, ассоциированных с повышенным риском возникновения в процессе жизни определенных широко распространенных комплексных заболеваний, близка к своему завершению. В результате будет составлена своеобразная генетическая анатомия различных патологических состояний человека. Во-вторых, разработка принципиально новых и совершенствование старых методов молекулярной диагностики идет настолько быстрыми темпами, что не приходится сомневаться в том, что уже в ближайшее время станет вполне доступным, экономически оправданным и войдет в практику клинического обследования больного индивидуальное тестирование комплексов генетических факторов риска, ассоциированных с определенной патологией. Таким образом, на принципиально новый уровень выйдет предиктивная или предсказательная медицина, основной целью которой является доклиническое выявление лиц, имеющих повышенную наследственную предрасположенность к определенным комплексным заболеваниям, с целью предупреждения их развития или увеличения возраста манифестации болезни.

Однако нам представляется не менее важным следствием полногеномного сканирования ассоциаций возможность дифференциальной диагностики больных, страдающих одним и тем же заболеванием

ем, и разработка методов индивидуального лечения в зависимости от генотипа больного. Действительно, генетическая анатомия определенной патологии должна включать максимально возможное число генетических факторов риска, в то время как в генотипе больного реализуются далеко не все эти риски. При этом разные больные с одной и той же патологией могут существенно отличаться по наборам генетических факторов риска, а значит и по молекулярной этиологии заболевания, определяющей подходы к патогенетической терапии. Разработка методов лечения в зависимости от генотипа больного составляет предмет нового бурно развивающегося направления молекулярной медицины — фармакогеномики. Подводя итог, можно сказать, что, медицинская молекулярная генетика уверенно прокладывает путь к индивидуальной персонализированной медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. Генетика в практике педиатра. — СПб.: Феникс, 2009. — 288 с.: илл.
2. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. чл.-корр РАМН, проф. В.С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н.-Л., 2009. — 528 с.: илл.
3. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика: учебное пособие. Пер с англ. А.Ш. Латыпова; под ред. Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 624 с.: илл.
4. Deshmukh H., Kim-Howard X., Nath S.K. Replication of recently identified associated single-nucleotide polymorphisms from six autoimmune diseases in Genetic Analysis Workshop 16 rheumatoid arthritis data // BMC Proc. — 2009. — Vol. 3, Suppl 7. — P. S31.
5. Eleftherohorinou H., Wright V., Hoggart C. et al. Pathway analysis of GWAS provides new insights into genetic susceptibility to 3 inflammatory diseases // PLoS One — 2009. — Vol. — 4(11): e8068.
6. Fernando M.M., Stevens C.R., Walsh E.C. et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis // PLoS Genet. — 2008. — Vol. 4, N 4. — e1000024. URL: <http://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/8139238/2291482.pdf?sequence=1> (Дата доступа: 25.02.2013).
7. Lettre G., Rioux J.D. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies // Hum. Mol. Genet. — 2008. Vol. — 17(R2). — P. R116–R121.

MOLECULAR GENETICS — A WAY TO THE INDIVIDUAL PERSONALIZED MEDICINE

Gorbunova V.N.

◆ **Resume.** Review of modern technologies that are used for identification and mapping of genetic risk factors associated with different multifactorial diseases. The principles of the wide genomic association scan (GWAS) are accounted. A significance of this method is considered on the example of hereditary predisposition to autoimmune diseases. The role of MCH complex gene polymorphism and specific genetic risk factors in the autoimmunity forming and a possibility of multifactorial diseases personalized therapy with taking into account of the patient hereditary constitution are discussed.

◆ **Key words:** multifactorial diseases; genetic association; GWAS; autoimmune diseases.

◆ Информация об авторах

Горбунова Виктория Николаевна — д.м.н., профессор кафедры медицинской генетики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: vngor@mail.ru.

Gorbunova Viktoriya Nikolayevna — MD, Professor, Department of medical genetics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: vngor@mail.ru.



© А. В. Бабичев

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

Резюме. Образование и выделение тромбогенных и атромбогенных факторов эндотелиоцитами — физиологический, постоянно протекающий во всех сосудах процесс. Эндотелий это огромная эндокринная железа, вырабатывающая широкий спектр биологически активных субстанций. Биологически активные вещества эндотелия участвуют во многих механизмах гемостаза, и регуляции местного кровотока. Состав БАВ определяется состоянием эндотелиоцитов. В физиологическом состоянии БАВ эндотелия обеспечивают адекватный местный кровоток, синтезируя мощные антикоагулянты, вазодилататоры и другие биологически активные вещества. Активность эндотелия в физиологических условиях обеспечивает трофику тканей и выполняет защитную функцию. При нарушении функции или структуры эндотелия существенно меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы и другие факторы при этом многие из них способствуют генерализации патологического процесса.

Ключевые слова: ингибиторы активаторов пламиногена; ингибитор тканевого фактора; оксид азота; простаглицлин; тканевой и урокиназный активаторы пламиногена; тромбомодулин; фактор Виллебранда; эндотелиоциты.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В МЕХАНИЗМАХ ГЕМОСТАЗА

За последние годы значительно расширились наши представления о функциях эндотелия. В настоящее время широко исследуется роль эндотелиоцитов в процессах гемостаза, в том числе тромбогенности и тромборезистентности сосудов, прокоагулянтной и антикоагулянтной активности, адгезии лейкоцитов, процессах ангиогенеза, регуляции сосудистого тонуса, проницаемости сосудистой стенки и других жизненных процессах. Неповреждённый эндотелий выполняет и барьерную роль — отделяет тромбоциты и плазменные факторы свёртывания от субэндотелиальных слоев, прежде всего коллагена [8, 20].

Предполагается, что общая масса эндотелиальных клеток в организме достаточно велика и представляет собой ткань весом 1,5–1,8 кг (сопоставимо с весом печени), а длина непрерывного монослоя эндотелиальных клеток составляет 7 км. Без этих аналогий было бы трудно представить, что такая полупроницаемая мембрана, отделяющая кровотоки от глубинных структур сосудистой стенки, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, являясь, таким образом, гигантским паракринным органом, распределённым по всей территории человеческого организма.

Эндотелиальные клетки неодинаковы по своему фенотипу как в сосудах различных органов, так и даже в пределах одного органа. В эндотелии сосудов различных органов имеются отличия в наборе активных факторов, так эндотелиоциты сосудов почек являются основным источником урокиназного активатора пламиногена (u-PA). Образование фактора Виллебранда в эндотелии сосудов разных областей существенно различается: в легких, сердце, скелетных мышцах выявлен высокий уровень т-РНК фактора Виллебранда, тогда как в сосудах почек и печени — низкий. Атромбогенные свойства сосудов легких связаны преимущественно с образованием тромбомодулина, в то время как атромбогенность сосудов сердца и печени — с тканевым активатором пламиногена (t-PA). Гетерогенность эндотелия прослеживается даже в пределах кровеносных сосудов одного органа. Так, эндотелий артерий, капилляров и вен различается не только по форме клеток, но и по метаболической активности [10].

Фенотип эндотелиальных клеток зависит от многих факторов, важнейшими из которых является механическое воздействие: величина давления в сосуде, скорость потока крови (сила напряжения сдвига), характер кровотока (пульсирующий или постоянный); механическое влияние на эндотелий определяет в первую очередь различия между эндотелием в артериальных, венозных сосудах и капиллярах. На фенотип эндотелия оказывает влияние также и экстрацеллюлярный матрикс.

Дисфункция эндотелия является важным патогенетическим звеном таких патологических состояний как распространенный атеросклероз, экзо- и эндотоксикозы, сепсис, хронические воспалительные процессы, диабетические микроангиопатии, тяжелые формы аутоиммунной патологии, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистемия, ДВС-синдром и др. [1, 9, 12, 16]. Это объясняется участием эндотелия

УДК: 616.155

в активации ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, переключением активности эндотелия на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов и тромбогенных факторов.

У здорового человека нормальное функционирование системы сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза вполне обеспечивает сохранение целостности сосудистой стенки [7, 2, 6]. В настоящее время достоверно выяснена существенная роль эндотелиоцитов в процессах сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, которые могут быть реализованы как за счет анти-тромботического эффекта (тромборезистентности) эндотелиоцитов, так и прокоагулянтной активности (тромбогенности) данных клеток [10, 15]. Все факторы секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе, в том числе тромбозе, можно разделить на две группы — тромбогенные и атромбогенные. К веществам, вызывающим адгезию и агрегацию тромбоцитов, относятся фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов (ФАТ, PAF), аденозиндифосфорная кислота (АДФ), тромбоксан A₂ (TxA₂). Адгезия тромбоцитов к эндотелию и субэндотелиальному матриксу — начальный этап гемостаза и тромбоза. В норме адгезия тромбоцитов к неповрежденному эндотелию происходит, по-видимому, в ограниченном объеме, и необходима для обеспечения ангиотрофической функции. Эндотелиальные клетки постоянно поглощают тромбоциты. Поглощенные кровяные пластинки используются для восстановления нормальной структуры сосудистой стенки и, прежде всего, структурных элементов мембран эндотелиоцитов [1, 10, 11].

В условиях патологии адгезия ограничивается, как правило, зоной, прилежащей к области повреждения сосудистой стенки. Это связано с образованием эндотелиальными клетками простациклина (PGI₂), оксида азота (NO), экто-АТФазы и других факторов ингибирующих адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Адгезия и агрегация тромбоцитов приводит к образованию тромбоцитарного тромба, который в условиях нормальной функции эндотелия прочно связан с сосудистой стенкой. Этот этап гемостаза связан с активацией плазменных прокоагулянтов и образованием тромбина — фактора, вызывающего необратимую агрегацию тромбоцитов, а также ключевого фермента системы свертывания крови, под влиянием которого фибриноген превращается в фибрин. Тромбин, кроме того, является активатором эндотелиоцитов. Из эндотелия в условиях повреждения выделяется тканевый фактор (ТФ), запускающий внешний (быстрый) путь свертывания крови [3, 17]. Ингибиторы образования тромбина

(ингибитор тканевого фактора, тромбомодулин, протеогликаны и др.) предотвращают избыточное фибринообразование на луминальной поверхности сосудов при повреждении сосудистой стенки, а также (вместе с плазменными ингибиторами тромбообразования) внутрисосудистое свертывание крови. И наконец, в эндотелии образуются активаторы и ингибиторы фибринолиза — процесса, имеющего большое значение в «судьбе» тромба.

Многие из тромбогенных и атромбогенных факторов, образующихся в эндотелии выполняют функцию тромборегуляторов. Тромборегуляторы не являются веществами строго специфичными. Они оказывают влияние не только на гемостаз, но и на другие процессы: проницаемость, вазомоторные реакции (PGI₂, NO, TxA₂), ангиогенез, клеточную пролиферацию (t-PA) и т.д. Источниками тромборегуляторов при определенных условиях могут быть также лейкоциты, макрофаги, клетки опухолей и другие клетки.

На луминальной поверхности эндотелиоцитов имеются рецепторы к тромборегуляторам, а также ко многим биологически активным веществам, циркулирующим в крови. Через взаимодействие с рецепторами эндотелия осуществляется пара- и аутокринная регуляция их образования и секреции. Кроме того, на поверхности эндотелия имеются места связывания плазменных прокоагулянтов, антикоагулянтов и других плазменных белков.

Эндотелиальные тромборегуляторы оказывают не только локальное, но и системное действие на клетки крови и кровеносные сосуды. Это относится к тканевому фактору, простациклину, тканевому активатору плазминогена и его ингибитору. В регуляции гемостатической функции эндотелия большое значение имеют гормоны (АДГ, эстрогены и др.), цитокины (ИЛ-1, ФНО-α), гемодинамические факторы.

Так как луминальная поверхность эндотелиоцитов и тромбоцитов заряжена отрицательно, то адгезия (прилипание) последних к стенке сосудов не происходит. Отрицательный заряд мембран сформирован так называемым Z-потенциалом. При изменении отрицательного заряда на эндотелии как вследствие деполяризации мембран эндотелиоцитов, так и при их повреждении, создаются условия для усиления адгезии тромбоцитов.

В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждении сосудистой стенки. Секреция атромбогенных веществ определяет тромборезистентность (анти-тромботический эффект) кровеносных сосудов.

Антитромботический эффект эндотелиоцитов. Благодаря своим уникальным свойствам неповрежденный эндотелий интактен. Он не смачивается, в нем синтезируются ряд биологически активных субстанций, определяющих его общий антитромботический потенциал [1, 14, 18]:

- Циклический простагландин (PGI₂) — дезагрегирующая эндоперекись производная арахидоновой кислоты. PGI₂ мощный вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов, который продуцируется неповрежденными эндотелиальными клетками рядом с локальным повреждением эндотелия. Синтез PGI₂ в эндотелии происходит постоянно, но он не депонируется, а секретируется через луминальную поверхность в кровь. В отличие от других эйкозаноидов простагландин не разрушается полностью в легких, и поэтому в случае локального увеличения его синтеза могут наблюдаться системные эффекты. Простагландин ингибирует агрегацию и в меньшей степени адгезию тромбоцитов. Увеличение продукции PGI₂ наблюдается при повреждении эндотелия, гипоксии, под влиянием вазоактивных веществ (адреналин, гистамин, брадикинин, ангиотензин-II), цитокинов, тромбина, гемодинамических факторов.
- Эндотелиальный фактор релаксации — мощный вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов действующий, как синергист PGI₂.
- Тканевой активатор плазминогена (ТАП), который активирует процессы фибринолиза.
- Тромбомодулин — мембранный рецепторный гликопротеин, который при повреждении сосудистой стенки «отделяется» от эндотелия и поступает в кровь в виде растворимого тромбомодулина (рТМ). Тромбомодулин связывает и инактивирует тромбин в результате образуется комплекс, который подвергается эндоцитозу и деградации в эндотелиоцитах. При этом активируется система С и S протеинов — одна из главных противосвёртывающих систем, что сопровождается инактивацией факторов свёртывания крови Va, VIIa, что, в свою очередь, ингибирует образование тромбина. Увеличение рТМ в крови наблюдается при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, ДВС-синдроме, респираторном дистресс-синдроме у взрослых и легочной тромбоэмболии, васкулитах, диабетической ангиопатии, преэклампсии, атеросклеротическом коронаросклерозе, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, системной склеродермии и т.д. Таким образом, система тромбомодулин-протеин С выполняет антикоагулянтную (фибринолитическую) функцию. Более того, модифицированный

при взаимодействии с тромбомодулином тромбин теряет способность превращать фибриноген в фибрин и вызывать агрегацию тромбоцитов.

- Оксид азота (NO) — активный вазодилататор и антиагрегант. Его эффекты опосредованы активацией системы гуанилатциклазы — цГМФ и сопровождаются повышением концентрации внутриклеточного Ca²⁺. Период биологического полураспада (T_{1/2}) NO меньше одной секунды, он быстро инактивируется, связываясь с оксигемоглобином и особенно O²⁻, поэтому его биологические эффекты локальны. Базальный уровень синтеза и секреции NO зависит от скорости кровотока и вязкости крови, то есть определяется напряжением сдвига. При стимуляции и активации эндотелия наблюдается быстрое увеличение синтеза и выделения оксида азота. Продукты, выделяющиеся из тромбоцитов при их агрегации (АДФ, серотонин), являются также стимуляторами синтеза оксида азота.
- Ингибитор тканевого пути свертывания крови (ингибитор тканевого фактора) (Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) — липопротеин-ассоциированный полипептид. Синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами и находится в плазме и тромбоцитах. Образует комплекс с Ха, который ингибирует комплекс ТФ — VIIa, то есть подавляет начальный этап гемокоагуляции — образование протромбиназы. На поверхности эндотелиоцитов TFPI связан с протеогликаном и мобилизуется под влиянием гепарина. Наряду с тромбомодулином, протеинами С и S, антитромбином и гепарином TFPI относится к естественным антикоагулянтам. TFPI является маркером функциональной активности эндотелия.
- Тканевой и урокиназный активаторы плазминогена (t-PA, u-PA) образуются в эндотелии. На поверхности эндотелиальных клеток имеются рецепторы к плазминогену и t-PA, что способствует местной активации фибринолиза. Тканевой активатор плазминогена, подобно фактору Виллебранда, секретируется постоянно, но «выброс» его из эндотелиоцитов может резко увеличиться при физической нагрузке, катехоламинемии, венозном полнокровии и т. п.
- Гепариноподобные структуры (гепаран-сульфат, дерматан-сульфат и другие гликозаминогликаны), располагаясь на поверхности эндотелия, повышают активность связанного с клеткой анти-тромбина III (АТIII) и гепарин-кофактора II, тем самым ингибируя тромбообразование.

В физиологических условиях образование и выделение атромбогенных факторов преобладает над тромбогенными, и это является обязательным

условием тромборезистентности сосудов. Если бы этого не было, даже незначительные изменения реологических свойств крови сопровождались бы адгезией тромбоцитов, активацией тромбогенеза и нарушением кровотока прежде всего в сосудах микроциркуляторного русла. Поскольку тромборезистентность обязательное условие нормальной микроциркуляции, атромбогенные факторы должны образовываться постоянно. Уменьшение образования атромбогенных веществ — фактор риска тромбоза, но увеличение — еще не гарантия обратного.

В норме атромбогенные факторы сосудистой стенки ингибируют тромбогенез, инактивируют прокоагулянты, активируют фибринолиз, тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, но не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, таким образом ограничивают процесс тромбообразования. В этом и заключается главное значение тромборезистентности.

Тромбогенность (прокоагулянтная активность) эндотелиоцитов в наибольшей степени проявляется при их повреждении или под действием провоспалительных медиаторов. Так, в очаге воспаления эндотелиальные клетки вырабатывают ингибиторы активаторов плазминогена (РАI-1, РАI-2). Кроме того, РАI-1 также постоянно продуцируется и секретируется эндотелиоцитами, причем в клетке его находят в большем избытке по отношению к t-РА. Липопротеиды очень низкой плотности и окисленные липопротеиды стимулируют продукцию РАI-1. Некоторые цитокины (ИЛ-1, ФНО- α) и эндотелин подавляют фибринолитическую активность крови, главным образом за счет увеличения синтеза и секреции РАI-1. Следует отметить, что при воспалении, ишемической болезни сердца, идиопатическом тромбозе глубоких вен и многих других патологических процессах и заболеваниях содержание РАI-1 в крови увеличено.

Протеолитическая система плазминоген — t-РА — РАI-1 имеет значение не только для фибринолиза, но и вовлекается во многие другие физиологические и патологические процессы, такие, как: ангиогенез, овуляция, болезни соединительной ткани, сепсис, опухолевый процесс и т. д.

Некоторые цитокины (фактор некроза опухолей- α , интерлейкин I), способствуют освобождению эндотелиальными клетками тканевого фактора (тканевого тромбопластина (ТФ)). Тканевой фактор — внутренний мембранный гликопротеин, состоящий из 263 аминокислотных остатков, по своей третичной структуре может быть отнесен к семейству интерлейкинов и интерферонов (α и β). В норме ТФ отсутствует, но поступает в кровоток при повреждении клеток. Наибольшее количество тка-

невого фактора содержат эндотелиальные, эпителиальные и глиальные клетки. Тканевой фактор и другие фосфолиппротеины могут запускать внешний путь свертывания посредством активации факторов IX и X и синтеза протромбиназы.

При повреждении сосудистой стенки эндотелиоциты синтезируют и секретируют в субэндотелий фактор Виллебранда (ФВ, vWF) — большой мультимерный протеин, образующийся в эндотелии и мегакариocyтах. ФВ секретируется в субэндотелий и плазму крови. Увеличение синтеза и секреции фактора Виллебранда также происходит под действием катехоламинов, антидиуретического гормона. Субъединицы ФВ имеют участки связывания для коллагена, рецепторов тромбоцитов, гепарина и фактора VIII. В субэндотелии ФВ активируется коллагеном и связывается с тромбоцитарным рецептором GPIIb. Это связывание запускает адгезию тромбоцитов, приводит к увеличению входа Ca^{2+} и экспрессии рецепторов GPIIb/IIIa. В результате взаимодействия ФВ с этими рецепторами происходит распространенная и необратимая адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному коллагену. ФВ также участвует в коагуляционном звене гемостаза, являясь кофактором VIII фактора свертывания крови [9, 13, 19].

При многих заболеваниях, сопровождающихся острым и хроническим повреждением эндотелия (сахарный диабет, атеросклероз, системный васкулит, опухоли различной локализации, гестоз и т. д.) уровень фактора Виллебранда в крови значительно повышается, что следует рассматривать как показатель дисфункции эндотелия [9, 4, 13, 11].

Тромбоксан A2 (TxA2) продукт метаболизма арахидоновой кислоты. Тромбоксан A2 секретируется при повреждении эндотелия. В результате взаимодействия с рецепторами тромбоцитов он вызывает увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , активацию, усиление адгезии и агрегации кровяных пластинок. Кроме того, тромбоксан A2 оказывает выраженное вазоконстрикторное действие. TxA2 имеет очень короткий период биологического полураспада, поэтому его эффект преимущественно местный.

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ, PAF) образуется в эндотелии и в результате взаимодействия со специфическими рецепторами тромбоцитов вызывает экспрессию рецепторов GPIIb/IIIa с последующей активацией адгезии и агрегации.

Аденозиндифосфорная кислота (АДФ), выделяется из поврежденных эндотелиоцитов и других клеток, ковалентно связывается с рецепторами тромбоцитов. Под влиянием АДФ увеличивается концентрация внутриклеточного Ca^{2+} , что лежит в основе его агрегирующего действия.

Таким образом, при механическом, химическом или токсическом повреждении сосудистой стенки происходит контактная активация гемостатических механизмов эндотелиоцитов. Этот патологический процесс может усугубляться гипоксией, накоплением продуктов нарушенного метаболизма, применением вазопрессорных препаратов.

О повреждении эндотелиоцитов может свидетельствовать повышенное содержания в плазме фактора Виллебранда, тромбомодулина и ингибитора тканевого активатора плазминогена.

При целом ряде патологических состояний (распространенный атеросклероз, экзо- и эндотоксикозы, сепсис, хронические воспалительные процессы, диабетические микроангиопатии, тяжелые формы аутоиммунной патологии, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистенемия, ДВС-синдром и др.) тромборезистентность сосудистой стенки резко снижается, а прокоагулянтная активность повышается. Повреждение эндотелия при этих патологических состояниях может быть также обусловлено действием лейкоцитарных протеаз (трипсина, эластазы), медиаторов воспаления (интерлейкинов, лейкотриенов, провоспалительных простагландинов, фактора некроза опухолей и других провоспалительных цитокинов), бактериальных эндотоксинов, иммунных комплексов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина, триглицеридами, гомоцистеином и др.

Эндотелиальные клетки испытывают постоянное воздействие гемодинамических факторов: пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление, напряжение и изгибы в связи с пульсацией и т. д. Доказана существенная роль гемодинамических факторов в проявлении тромбогенных свойства, а также тромборезистентности кровеносных сосудов. Так, обнаружено, что в зонах высокого давления выше тромбопластиновая и антиагрегатная активность сосудов. Скорость тока крови в венах влияет на размеры тромба и т. д. В настоящее время наибольшее значение придается величине напряжения сдвига, которая в значительной степени зависит от скорости кровотока и вязкости крови.

В последние годы сформировалось представление о «механосенсорах» эндотелиоцитов, которые могут располагаться как на клеточной поверхности, так и в цитоскелете, а также в местах межклеточных соединений [10]. При увеличении напряжения сдвига развиваются быстрые (менее 1 минуты) реакции (выделение NO, PGI₂) и медленные (1–6 часов) реакции (увеличение образования NO-синтазы, t-PA, TF, тромбомодулина и других факторов). Гемодинамические факторы при определенных условиях мо-

гут нарушать структуру и функцию эндотелия, т. е. действовать в качестве патогенетических факторов, приводящих к нарушению баланса между тромбогенностью и тромборезистентностью, увеличению проницаемости эндотелия для макромолекул, накоплению липопротеидов, адгезии тромбоцитов, лейкоцитов и т. д.

Таким образом, образование и выделение тромбогенных и атромбогенных факторов эндотелиоцитами — физиологический, постоянно протекающий во всех сосудах процесс. Эндотелий оказался огромной эндокринной железой, вырабатывающей широкий спектр биологически активных веществ. Биологически активные вещества эндотелия участвуют во многих механизмах гемостаза и регуляции местного кровотока. Состав БАВ определяется состоянием эндотелиоцитов. В физиологическом состоянии БАВ эндотелия обеспечивают адекватный местный кровоток, синтезируя мощные антикоагулянты, вазодилататоры и другие биологически активные вещества. Активность эндотелия в физиологических условиях обеспечивает трофику тканей и выполняет защитную функцию благодаря наличию в эндотелии высокоорганизованных механизмов саморегуляции.

При нарушении функции или структуры эндотелия существенно меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы и другие факторы при этом многие из них способствуют генерализации патологического процесса [5, 10, 19]. Дальнейшее исследование эндотелиальной дисфункции, её проявлений и их зависимость от спектра факторов, влияющих на эндотелиоциты, является перспективным направлением исследований современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеев Н.А.* Геморрагические диатезы и тромбофилии. Руководство для врачей — СПб: Гиппократ, 2004. — 608 с.
2. *Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Теплуков И.К.* Физиология системы гемостаза — М.: МИА, 1995. — 265 с.
3. *Баркаган З.С.* Введение в клиническую гемостазиологию — М.: Ньюдиамед-АО, 1998. — 325 с.
4. *Баркаган З.С.* Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии — М.: Медицина, 2000. — 45 с.
5. *Бокарев И.Н.* Геморрагический синдром — М.: Практическая медицина, 2006. — 128 с.
6. *Зубаиров Д.М.* Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования — Казань, 2000. — 187 с.

7. *Иванов Е.П.* Руководство по гемостазиологии (нормальные и нарушенные функции системы гемостаза, клинико-лабораторная диагностика кровотечений, тромбозов и ДВС-синдрома) — Мн.: Беларусь, 1991. — 302 с.
8. *Кузник Б.И.* Физиология и патология системы свёртывания крови — Чита, 2001. — 278 с.
9. *Панченко Е.П., Добровольский А.Б.* Тромбозы в кардиологии — М.: Медицина, 1999. — 98 с.
10. *Петрищев Н.Н.* (ред.) Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. — 296 с.
11. *Повзун С.А.* Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия — СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2009. — 387 с.
12. *Рагимов А.А., Алексеева Л.А.* Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови — М.: Практическая медицина, 2005. — 112 с.
13. *Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.* Внутренние болезни. Сердечно — сосудистая система — М.: «Издательство БИНОМ», 2003. — 856 с.
14. *Рубцовенко А.В.* Патологическая физиология — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 608 с.
15. *Bain B.J., Gupta R.* A-Z of Haematology. — London: Blackwell Publishing Ltd, 2003. — 280 p.
16. *Harrison T.R.* Principles of internal medicine. 14th Edition — New York: McGraw-Hill Companies, 1998. — 1536 p.
17. *Hoffman M.* A cell-based model of coagulation and role of factor VIIa // Blood reviews. — 2003. — Vol. 17, N 5. — P. 345–349.
18. *Loscalzo J., Schafer A.* Thrombosis and Hemorrhage. — Baltimore: Medicine, 1994. — 485 p.

19. *McCance K.L., Huether S.E.* Pathophysiology the Biologic Basis for Disease in Adults and Children. Fifth edition — Philadelphia: Mosby Elsevier Inc., 2006. — 1780 p.
20. *Owen C.* A history of blood coagulation. — Minnesota: Rochester, 2001. — 895 p.

THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN HEMOSTASIS MECHANISMS

Babichev A.V.

◆ **Resume.** Formation and excretion of thrombogenic and athrombogenic factors by endothelial cells is a constant physiological process taking place in all vessels. Endothelium is a huge endocrine gland which generates a wide spectrum of biologically active substances. Biologically active substances of endothelium are involved in many hemostasis mechanisms and regulation of local blood flow. BAS composition is determined by status of endothelial cells. In physiological state BAS of endothelium provide adequate local blood flow by synthesizing powerful anticoagulants, vasodilators and other biologically active substances. Activity of endothelium in physiological conditions provides trophism of tissues and fulfils protective function. Disturbance of any function or structure of endothelium significantly changes the spectrum of biologically active substances. Endothelium starts to secrete aggregants, coagulants, vasoconstrictors and other factors many of which contribute to generalization of the pathological process.

◆ **Key words:** inhibitors of plasminogen activators; tissue factor inhibitor; nitric oxide; prostacyclin; tissue and urokinase plasminogen activators; thrombomodulin; von Willebrand factor, endothelial cells.

◆ Информация об авторах

Бабичев Анатолий Васильевич — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: 12570044@mail.ru.

Babichev Anatoliy Vasilyevich — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: 12570044@mail.ru.

© Т.М. Чернова,
В.Н. Тимченко

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

Резюме. ВИЧ-инфекция — медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, протекающее с поражением иммунной системы. На фоне иммунодефицита у пациентов значительно возрастает риск присоединения различных инфекций, которые могут принимать затяжной характер и приводить к смерти больного. Вакцинопрофилактика позволяет предупреждать тяжелые вторичные осложнения у ВИЧ-инфицированных пациентов, позволяет увеличить продолжительность жизни больного и улучшить ее качество.

Ключевые слова: ВИЧ; дети; инфекционные заболевания; вакцинопрофилактика.

ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИОПРОФИЛАКТИКИ ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ВИЧ-инфекция (инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека) — медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, протекающее с поражением иммунной системы. На фоне усугубляющегося иммунодефицита у пациентов с ВИЧ значительно возрастает риск присоединения различных инфекций, которые могут принимать затяжной характер и приводить к смерти больного. Поэтому профилактика инфекционных заболеваний является важным компонентом предупреждения тяжелых вторичных осложнений у ВИЧ-инфицированных, позволяет увеличить продолжительность жизни больного и улучшить ее качество. Наряду с первичной химиопрофилактикой инфекционных осложнений, чрезвычайно актуальным является проведение профилактических прививок [5].

Решение о необходимости иммунизации ВИЧ-инфицированного ребенка должно приниматься с учетом возможных последствий инфекционного заболевания для жизни пациента в случае отказа от вакцинации и возможности с помощью прививки создать достаточно продолжительную защиту на данной стадии ВИЧ-инфекции.

Как клеточный, так и гуморальный иммунные ответы на антиген напрямую зависят от количества CD4-лимфоцитов у ребенка. Прогрессирующая иммуносупрессия при ВИЧ-инфекции может оказывать серьезное влияние на эффективность вакцинации — снижение иммунного ответа вплоть до полного исчезновения иммунологической памяти. После восстановления иммунного статуса возможность формирования специфического иммунитета частично восстанавливается. Появление высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и ее распространение приводит к увеличению ВИЧ-инфицированных пациентов с относительно нормальной иммунной системой и в ряде случаев начало иммунизации откладывают до начала ВААРТ [4].

С другой стороны, существует возможность ухудшения течения ВИЧ-инфекции на фоне иммунизации. Некоторые вакцины способны активировать репликацию ВИЧ, транзиторно снижать количество CD4-лимфоцитов и увеличивать вирусную нагрузку. Считается, что введение инактивированных вакцин безопасно, в то время как живые вакцины могут оказаться опасными для лиц с выраженным иммунодефицитом. Однако, согласно ряду публикаций, после иммунизации даже инактивированными вакцинами, такими как гриппозная, пневмококковая, гепатитная В и столбнячный анатоксин, могут наблюдаться транзиторное увеличение вирусной нагрузки и апоптоза лимфоцитов. В настоящее время доказано, что эти последствия не имеют клинической значимости и не являются причиной для изменения ВААРТ [3,4].

Национальные календари прививок могут отличаться в каждой стране. Однако Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в сотрудничестве с ЮНИСЕФ рекомендует расширенную программу иммунизации для ВИЧ-инфицированных детей [12].

В соответствии с действующим Национальным календарем профилактических прививок (приказ МЗ СР России от 31 января 2011 г. № 51 н) ВИЧ-инфицированные в нашей стране могут получать все необходимые прививки. Вакцинацию детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, начинают в родильном доме и продолжают по месту жительства в прививочном кабинете поликлиники или в детском учреждении круглосуточного пребывания. Иммуниза-

УДК: 615.37-053.2+ 578.828НIV

ция осуществляется по индивидуальному графику с учетом ВИЧ-статуса ребенка, вида вакцины, показателей иммунного статуса, возраста ребенка, сопутствующих заболеваний [6].

Всех детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, до установления окончательного диагноза прививают в рамках Национального календаря профилактических прививок только инактивированными вакцинами. Детям с ВИЧ-инфекцией перед введением живых вакцин обязательно проводят иммунологическое исследование. Иммунизация (за исключением вакцин для профилактики туберкулеза) проводится только при отсутствии или умеренном иммунодефиците [2].

Профилактика туберкулеза позволяет значительно сократить риск развития острых диссеминированных, генерализованных форм заболевания, в том числе туберкулезного менингита, который является основной причиной смертности детей в раннем и грудном возрасте. Отношение к вакцинации детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей неоднозначно, поскольку введение живых вакцин на фоне иммунодефицита может вызвать не только тяжелые поствакцинальные осложнения, но и прогрессирование ВИЧ инфекции. С учетом тяжести туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей, ВОЗ рекомендует прививать всех детей при рождении, вне зависимости от ВИЧ-статуса матери [12].

В России благодаря внедрению химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку частота заражения детей ВИЧ значительно снизилась. В тоже время риск заболевания ребенка туберкулезом в нашей стране достаточно высокий. Согласно действующему Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации иммунизация против туберкулеза детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и получавших трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (во время беременности, родов и в периоде новорожденности), проводится в родильном доме вакциной БЦЖ-М (для щадящей первичной иммунизации). Вопрос о вакцинации против туберкулеза детей, не получавших трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ, решают после установления окончательного диагноза. У детей с ВИЧ-инфекцией, а также при обнаружении у ребенка нуклеиновых кислот ВИЧ молекулярными методами, вакцинация против туберкулеза не проводится из-за высокого риска развития генерализованной формы БЦЖ-инфекции, вызванной вакцинными штаммами микобактерий [2]. По мнению большинства специалистов, при наличии иммунодефицита риск генерализации туберкулезной инфекции в результате прививки значительно выше, чем защитный эффект противотуберкулезной вакцины [4].

Реакцию Манту проводят на общих основаниях 1 раз в год вместе с контролем для выявления анергии. При отсутствии у ребенка реакции на туберкулин рекомендуют проводить ежегодную рентгенографию легких.

Профилактика гепатита В. Из-за схожести путей передачи риск контакта с вирусом гепатита В очень высок у лиц, относящихся к группе риска заражения ВИЧ-инфекцией. При этом течение гепатита В значительно ухудшается при наличии ВИЧ-инфекции, которая способствует прогрессированию цирроза печени и развитию печеночной недостаточности. У таких пациентов карцинома печени формируется в более ранние сроки, протекает более агрессивно, возрастает риск летального исхода, особенно при резком снижении количества CD4-лимфоцитов [5].

Так как инфицирование ВИЧ часто сочетается с инфицированием гепатитами В и С, детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, первую дозу вакцины вводят в первые 24 часа жизни в родильном доме, с дальнейшей иммунизацией в 1 месяц, 2 месяца и 12 месяцев (4 дозы по схеме 0–1–2–12) независимо от наличия перинатального контакта по гепатиту В. Абсолютные противопоказания к вакцинации новорожденных против гепатита В отсутствуют. Временным противопоказанием к введению вакцины является тяжелое нарушение здоровья. В этом случае прививку проводят сразу после стабилизации состояния ребенка в родильном доме, в стационаре, куда переведен ребенок, или в поликлинике по месту жительства также по схеме 0–1–2–12, в сочетании с другими плановыми прививками. Иммунизация против гепатита В у детей старше 1 года обычно проводится тремя дозами вакцины по схеме 0–1–6 [2].

Наиболее эффективной является иммунизация лиц с низкой вирусной нагрузкой (менее 1000 копий/мл) и высоким количеством CD4-лимфоцитов. При наличии иммунодефицита результат может оказаться недостаточным — у пациентов с ВИЧ-инфекцией защитный уровень антител против вируса гепатита В формируется только в 17–56%, причем защитное действие вакцины быстро снижается [7]. Поэтому всем привитым ежегодно определяют титр антител и, если он оказывается ниже 10 МЕ/мл, проводят ревакцинацию.

Отсутствие иммунного ответа на вакцинацию свойственно больным, начиная со стадии 4 А. Вакцинация после назначения ВААРТ позволяет значительно улучшить ответ на прививку.

Иммунизация против вирусного гепатита В не вызывает снижения количества CD4-лимфоцитов или ускорения прогрессирования ВИЧ-инфекции.

После вакцинации ВИЧ-инфицированных крайне редко отмечаются серьезные побочные эффекты, в ряде случаев возможно транзиторное повышение вирусной нагрузки в течение нескольких недель [5, 8].

Профилактика полиомиелита в соответствии с действующим Национальным календарем профилактических прививок всем детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, независимо от их ВИЧ-статуса иммунизация против полиомиелита проводится инактивированной вакциной. Иммунный ответ у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, не отличается, однако может быть несколько ниже при выраженном иммунодефиците [6, 12].

Курс вакцинации против полиомиелита состоит из 3 введений препарата, начиная с 3 месяцев (в 3 месяца, 4,5 месяца и 6 месяцев соответственно). Первую ревакцинацию осуществляют через 1 год после третьего введения вакцины (в 18 месяцев), последующая ревакцинация осуществляется через каждые 5 лет до достижения пациентом возраста 18 лет и затем через каждые 10 лет [1].

Профилактика коклюша, дифтерии, столбняка. У новорожденных детей ВИЧ-инфицированных матерей уровень трансплацентарных антител к этим инфекциям в 2 раза ниже, чем у детей неинфицированных матерей. Поэтому вакцинацию против коклюша, дифтерии и столбняка проводят всем детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, в сроки соответствующие Национальному календарю профилактических прививок (в 3 месяца, 4,5 месяца и 6 месяцев) с ревакцинацией через 12 месяцев после последней дозы (в 18 месяцев) одновременно с инактивированной вакциной против полиомиелита [2].

У ВИЧ-инфицированных детей с выраженным и тяжелым иммунодефицитом титры антител после вакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка ниже, чем у детей с нормальным количеством CD4-лимфоцитов. Для них характерна плохая иммунологическая память на предшествующие вакцинации и после однократной ревакцинации не достигается защитная концентрация антител. И даже ВААРТ не приводит к эффективной продукции антител против коклюша. Поэтому детям с выраженным и тяжелым иммунодефицитом через 1–2 месяца после законченного курса иммунизации рекомендуется контроль титров антител. Если они ниже защитного уровня, проводят дополнительное введение вакцины с последующим контролем [6, 9].

Профилактика кори, эпидемического паротита и краснухи. У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, уровень трансплацентарных

антител значительно ниже, чем у детей неинфицированных матерей [4].

Вакцинация проводится только после установления окончательного диагноза. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок вакцинации подлежат ВИЧ-инфицированные дети при отсутствии или умеренном иммунодефиците. У детей с выраженным и тяжелым иммунодефицитом (по классификации ВОЗ, 2006) иммунизация противопоказана из-за возможной диссеминации живых вирусов. В этом случае при контакте с больными проводится профилактика иммуноглобулином [2, 12].

Иммунизация против кори, краснухи и эпидемического паротита безопасна. После введения противокоревой вакцины частота и выраженность обычных реакций у детей, рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-отрицательными, не различается. Однако частота сероконверсии и титры антител у детей с ВИЧ ниже — у 36% иммунизированных антитела не вырабатываются изначально, а через 2 года после стандартной вакцинации защитный уровень противокоревых антител сохраняется только у половины ВИЧ-инфицированных. В то же время повторная доза ненамного улучшает результаты вакцинации [10, 11]. Учитывая высокую вероятность утраты защитных антител, во время вспышек кори вакцинированным пациентам с ВИЧ необходимо проводить профилактику иммуноглобулином.

Даже на фоне проведения ВААРТ иммунный ответ к кори, краснухе и эпидемическому паротиту у детей с ВИЧ-инфекцией остается сниженным. Проведение ревакцинации после восстановления функции иммунной системы приводит к значительному росту уровня антител, но через 6 месяцев после иммунизации защитный иммунитет против кори сохраняется только у 80% детей, против краснухи — у 94%, против эпидемического паротита — у 61% [4, 6, 12].

Профилактика гемофильной инфекции. ВИЧ-инфицированные дети составляют группу риска по развитию бактериальных инфекций, в том числе вызываемых *H. influenzae* типа b (Hib). 56,3% ВИЧ-инфицированных детей уже на первом году жизни имеют высокие уровни антигемофильных антител, что свидетельствует о широком распространении инфекции в этой группе.

Частота сероконверсии на противогемофильную вакцину у детей с ВИЧ-инфекцией не зависит от количества CD4-лимфоцитов [3, 8, 12]. Иммунизация сопровождается нарастанием уровней антител у 89% ВИЧ-инфицированных, однако синтез антител к полисахариду *H. influenzae*, достигает

максимума только после ревакцинации. ВААРТ не оказывает существенного влияния на иммунный ответ.

Вакцинация против гемофильной инфекции не вызывает существенного снижения CD4-лимфоцитов и, соответственно, не ухудшает течение основного заболевания у ВИЧ-инфицированных детей, не приводит к развитию нежелательных явлений в поствакцинальном периоде, может проводиться одновременно с другими прививками.

С 2011 года в Национальный календарь профилактических прививок за счет федерального бюджета введена вакцинация против гемофильной инфекции детям из групп риска, в том числе ВИЧ-инфицированным детям и рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей. При начале иммунизации ребенка в возрасте от 3 до 6 месяцев вводят три дозы вакцины с интервалом в 1,5 месяца и однократно ревакцинируют через 12 месяцев после третьей прививки (совместно с вакцинами против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита). При начале иммунизации в возрасте от 6 до 12 месяцев проводят 2 инъекции с интервалом в 1–2 месяца с ревакцинацией через 12 месяцев после введения второй дозы, детей от 1 года до 5 лет прививают однократно [2].

Профилактика пневмококковой инфекции. Пневмококковая инфекция является важной причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц. Частота инвазивных форм остается достаточно высокой даже после внедрения ВААРТ.

Уже в первые два года жизни у 87,5% ВИЧ-инфицированных детей выявляются высокие уровни иммуноглобулинов к антигенам *S. pneumoniae*, что косвенно свидетельствует о широком распространении пневмококковой инфекции в данной группе.

Иммунизация полисахаридной вакциной детей с ВИЧ вызывает незначительное нарастание уровней антител к пневмококку [3, 8, 12]. Однако в поствакцинальном периоде на 34,6% снижается частота острых респираторных инфекций. Профилактика пневмококковой инфекции полисахаридной вакциной проводится детям старше 2 лет без выраженного и тяжелого иммунодефицита. Вакцину вводят однократно. Если число CD4-лимфоцитов <200 кл/мкл, иммунизация может быть менее эффективна. Поэтому после возрастания количества CD4-лимфоцитов в ответ на ВААРТ рекомендуется ввести еще одну дозу вакцины. Ревакцинация состоит из одной инъекции, которую проводят через 3–5 лет. Вакцинация не приводит к развитию нежелательных явлений в поствакцинальном периоде. После ее введения

частота и выраженность местных и общих реакций не отличается от таковых у обычных детей, общее состояние изменяется мало и не требует дополнительного назначения медикаментозной терапии.

В настоящее время в России зарегистрированы конъюгированные 7, 10 и 13-валентные вакцины против пневмококковой инфекции, которые могут использоваться у детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет. Вакцины можно вводить детям одновременно с другими вакцинами, включенными в Национальный календарь профилактических прививок (за исключением БЦЖ), а также с комбинированными вакцинами (против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции). Прививать начинают с 3 месяцев трехкратно с интервалом в 1,5 месяца (в 3 месяца, 4,5 месяцев и 6 месяцев) с ревакцинацией через 12 месяцев после третьей инъекции. При начале вакцинации во втором полугодии жизни проводят 2 прививки с интервалом в 1–2 месяца с ревакцинацией через 12 месяцев после второй инъекции. Детям в возрасте от 12 до 23 месяцев показаны 2 дозы вакцины с интервалом между введениями не менее 2 месяцев. После 2 лет прививают однократно. Нужно учитывать, что при ВИЧ-инфекции ответ на иммунизацию конъюгированной вакциной может быть снижен. Пока нет данных о безопасности и иммуногенности вакцины у детей с ВИЧ-инфекцией. Решение о проведении вакцинации следует принимать индивидуально [3].

Профилактика гриппа. По данным ВОЗ, лица с иммунодефицитом, в том числе ВИЧ-инфицированные, относятся к группе риска тяжелого и осложненного течения гриппа. Вакцинация позволяет снизить риск развития гриппозной инфекции у таких больных на 41% [12].

У ВИЧ-инфицированных детей с минимальными клиническими симптомами и высоким уровнем CD4-лимфоцитов гриппозная вакцина обеспечивает высокие титры защитных антител [3, 8]. В то же время у детей с низким содержанием CD4-клеток даже повторная доза вакцины не всегда улучшает иммунный ответ. Восстановить гуморальный ответ на антигены гриппа у ВИЧ-инфицированных детей позволяет ВААРТ. Вакцинация может приводить к временному увеличению вирусной нагрузки и снижению количества CD4-лимфоцитов. Однако изменение иммунологических параметров не отражается на течении ВИЧ-инфекции.

В настоящее время ВИЧ-инфицированным больным, начиная с 6-месячного возраста, рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа независимо от уровня CD4-клеток [12]. Учитывая сниженный ответ на антигены вакцины, в дополнение к вакци-

нации ВИЧ-инфицированным пациентам необходимо проводить сезонную неспецифическую профилактику гриппа.

Профилактика гепатита А. У ВИЧ-инфицированных больных вирусный гепатит А обычно протекает с более высокой вирусной нагрузкой и более продолжительной вирусемией, что может способствовать более тяжелому поражению печени, вплоть до развития фульминантной формы заболевания. С другой стороны, вирусный гепатит А может стимулировать репликацию ВИЧ.

Частота сероконверсии на прививку против вирусного гепатита А зависит от количества CD4-лимфоцитов на момент иммунизации — чем меньше их количество, тем реже отмечалась положительная реакция на вакцинацию [4, 7]. Через 1 месяц после окончания курса иммунизации необходимо проверить титр антител. В случае отрицательного иммунного ответа рекомендуется повторная иммунизация после восстановления функции иммунной системы. Кроме того, ВИЧ-инфицированные имеют более низкий титр защитных антител. При этом уровень иммунного ответа не зависит от проведения ВААРТ.

Вакцина против вирусного гепатита А у ВИЧ-инфицированных не приводит к ухудшению течения ВИЧ-инфекции, в особенности на фоне антиретровирусной терапии.

Не привитым пациентам при контакте с вирусным гепатитом А вводят специфический иммуноглобулин или, при отсутствии противопоказаний, экстренно вакцинируют (не позднее 72 часов с момента контакта).

Профилактика ветряной оспы. У ВИЧ-инфицированных детей ветряная оспа протекает тяжелее, может вызывать серьезные осложнения, в том числе пневмонию и энцефалит. При этом, чем больше выражен у ребенка иммунодефицит, тем выше у него риск развития осложнений и угрозы для жизни.

В дальнейшем ослабление иммунного контроля у больных с ВИЧ создает условия для реактивации вируса Varicella Zoster (VZV), пожизненно персистирующего в нервных ганглиях. Клинические проявления в виде опоясывающего лишая обычно наблюдаются на стадии 4 А ВИЧ-инфекции и отличаются распространенностью поражения, тяжестью клинической симптоматики и затяжным упорным течением. В ряде случаев варицеллозостерная инфекция может способствовать прогрессированию основного заболевания. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции у больных могут наблюдаться рецидивы опоясывающего лишая. При наличии СПИДа VZV может вызвать тяжелые пора-

жения внутренних органов (мозга, сердца и др.). Летальность при диссеминированной форме достигает 60 % [5].

Живая вакцина против ветряной оспы не вызывает серьезных осложнений у детей с ВИЧ-инфекцией, однако является недостаточно иммуногенной. Показано, что частота сероконверсии после иммунизации детей без иммунодефицита составляет 60 %. После введения второй дозы вакцины детям, имеющим более 15 % CD4-лимфоцитов, эффективность иммунизации возрастает до 79 %, а после введения третьей — до 83 % (схема введения 0–1–12 у детей, не давших ответ после двух доз) [4].

В России вакцинация против ветряной оспы детей с ВИЧ проводится в соответствии с требованиями Национального календаря профилактических прививок — отсутствие или умеренный иммунодефицит. Рекомендуется двукратное введение вакцины по схеме 0–3 месяца детям в возрасте старше 12 месяцев.

При наличии противопоказаний к иммунизации ВИЧ-инфицированному ребенку, контактировавшему с больным ветряной оспой, показано введение специфического иммуноглобулина в течение 96 часов от момента контакта.

Восприимчивые к ветряной оспе лица, тесно контактирующие с ВИЧ-инфицированными пациентами, должны быть также вакцинированы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцина полиомиелитная (инактивированная). Инструкция к препарату.
2. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям. Приказ МЗ СР России от 31 января 2011 г. № 51 н.
3. Пахомов Д.В. Вакцинация детей ВИЧ-инфицированных матерей бактериальными вакцинами против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций // Автореф. канд. дисс. — М., 2007. — 240 с.
4. Плавинский С.Л. Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц. — М., 2009. — 56 с.
5. Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Капустина А.С. ВИЧ-инфекция // Инфекционные болезни у детей. — СПб.: СпецЛит, 2012. — С. 461–475.
6. Харит С.М., Лянко Л.М., Снегова Н.Ф. Проблемы иммунизации детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. — 2003. — № 6(30).
7. AETC national resours centr. Immunizations for HIV-Infected Adults and Adolescents. Guide for HIV/AIDS Clinical Care, HRSA HIV // AIDS Bureau. — 2011 — P. 304.

8. Calles N.R., Schutze G.E. Immunizations for Children with HIV/AIDS. From: HIV curriculum for the health professional. – 2009. – P. 277–285.
 9. Committee on Infectious Diseases. Prevention of pertussis among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – P. 965–978.
 10. Katz S.L. HIV's Challenge to Measles Control // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 45. – N 11. – P. 1425–1426.
 11. Krasinski K., Borokowsky W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus // JAMA. – 1989. – Vol. 261. – N 17. – P. 2512–2516.
 12. Moss W.J., Clements C.J., Halsey N.A. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus // Bull. World Health Organ. – 2003. – Vol. 81. – P. 61–70.
 13. World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection // Weekly Epidemiol. Rec. – 2007. – Vol. 82. – P. 193–196.
- FEATURES VACCINATION OF CHILDREN WITH HIV INFECTION**
- Chernova T. M., Timchenko V. N.*
- ◆ **Resume.** HIV infection – a slowly progressive infection, occurring with impairment of the immune system. Immunocompromised patients significantly increases the risk of joining the various infections that can take prolonged and lead to death of the patient. Vaccination can prevent severe secondary complications in HIV-infected patients can prolong the patient's life and improve its quality.
- ◆ **Key words:** HIV; children; infectious diseases; vaccination.

◆ Информация об авторах

Чернова Татьяна Маратовна – к.м.н., кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М.Г. Данилевича. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: t-chernova@mail.ru.

Тимченко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vladimirtimchenko@yandex.ru.

Chernova Tatyana Maratovna – MD, PhD, Assistant Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases at Children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: t-chernova@mail.ru.

Timchenko Vladimir Nikolayevich – MD, PhD, Assistant Professor, Head of the Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases at Children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vladimirtimchenko@yandex.ru.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возмож-

ность 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 ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/ авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

3) 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;

4) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

5) 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;

6) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из выпущенного тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

7) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

8) 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

Текст статьи готовится на любом IBM-совместимом компьютере в программе MS Word, записывается на CD, DVD, дискету или другой электронный носитель, распечатывается в двух экземплярах и предоставляется в редакцию. Текст должен быть напечатан 14 кеглем через полтора интервала, без переносов, поля не менее 25 мм, содержать ссылки на все приложенные рисунки и таблицы. Рекомендуемые разделы: введение, изложение основного материала (методика, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение (выводы), литература, ключевые слова (рус.), title, name, summary и key words (англ.). В конце статьи необходимо указать полные сведения об авторах на русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, степень, должность, место работы, почтовый адрес места работы и e-mail каждого автора).

Таблицы должны быть напечатаны на отдельной странице каждая, иметь номер и название. Все графы должны иметь заголовки и быть заполнены. Сокращения слов в таблицах допускаются только в соответствии с ГОСТ-1-5-68. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в электронных точечных форматах tif (300–600 dpi, не менее 9 см шириной), bmp или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr), Adobe Acrobat (pdf). Если Вы вставили рисунок в MS Word, не забудьте приложить исходный файл.

Суммарный объем. Оригинальная статья — до 15 страниц (требования к тексту: см. текст статьи), обзор — до 25 страниц, краткое сообщение — до 5 страниц.

Статья должна иметь (на русском и английском языках):

1. **Заглавие**, точно отражающее содержание статьи.
2. **Фамилии, имена и отчества авторов.**
3. **Должность, звание, ученая степень каждого автора.**
4. **Полное название учреждений с почтовыми адресами и e-mail всех авторов.**

5. **Резюме** (половина стандартной страницы, **на русском и английском языках**). Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем. Статьям в разделе «Случай из практики» не требуется резюме, просьба указывать ключевые слова.

6. **Ключевые слова (на русском и английском языках):** от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся).

Список литературы составляется только по работам, цитированным в тексте. Все работы, упомянутые в тексте, должны быть включены в список.

Список должен быть выстроен в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

Номера цитат и ссылок в тексте статьи должны быть указаны в квадратных скобках. Они должны соответствовать номерам в приставном списке литературы.

Сокращения названий иностранных журналов должны соответствовать сокращениям, принятым в Index Medicus. Если у статьи до 4 авторов, то они указываются все. Если авторов более четырех, то указывают первых трех, а далее следует «и др.». При указании нескольких статей одного автора их необходимо выстраивать в алфавитном порядке соавторов или названий.

Ссылки на патенты, полезные модели и тому подобное в список литературы не включаются, их оформляют в виде сносок в конце страницы текста.

Сокращения: для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Ответственность за точность сведений в списке литературы несет автор.

Примеры библиографических описаний:

а) книга: *Федоров С. Н.* Имплантация искусственного хрусталика. — М.: Медицина, 1997. — 207 с.

б) автореферат диссертации: *Курешева Н. И.* Особенности развития катаракты у больных первичной открыто-

угольной глаукомой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 20 с.

в) методические рекомендации: *Абдулкадырова М. Ж., Ефимова М. Н., Якубова Л. В.* Глаукома с низким давлением: диагностика, клиника, лечение: Метод. рекомендации // МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 1996. — 14 с.

г) статья из сборника: *Каланходжаев Б. А.* Малые тоннельные разрезы в хирургии катаракты // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 2-я: Материалы. — Екатеринбург, 2001. — С. 25–26.

д) статья из журнала: *Большунов А. В., Ильина Т. С., Ермаков Н. В.* и др. Лазертерапия хронической буллезной кератопатии // Вестн. офтальмологии. — 1987. — № 6. — С. 38–40.

е) статья из иностранного журнала: *Epstein R. J., Fernandes A., Gammon J. A.* The correction of aphakia in infants with hydrogel extendedwear contact lenses // Ophthalmology. — 1988. — Vol. 95, N 8. — P. 1102–1106.

ж) тезисы в зарубежных сборниках: *Egorova E. V.* Surgical technology for prevention of posterior capsule opacification // Condress of the ESCRS, 19-th: Abstracts. — Amsterdam, 2001. — P. 226.

з) интернет-документы: *Медведев Б. Н., Прокунец А. Т.* Применение этилендиаминететрауксусной кислоты в лечении лентовидной кератопатии. — 2008. — URL: http://www.oftalmika.com/stat_lentovid.html (дата обращения: 17.09.08).

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в Редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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.